Taltz® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Taltz® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ixekizumab wird in CHO-Zellen (*chinese hamster ovary*) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

Taltz® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 40 mg Ixekizumab in 0,5 ml Lösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ein ml der Lösung enthält 0,30 mg Polysorbat 80.

Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 80 mg Ixekizumab in 1 ml Lösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ein ml der Lösung enthält 0,30 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare und farblose bis leicht gelbliche Lösung mit einem pH-Wert, der nicht niedriger als 5,2 und nicht höher als 6,2 ist und einer Osmolalität, die nicht niedriger als 235 mOsm/kg und nicht höher als 360 mOsm/kg ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Plaque-Psoriasis

Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Taltz ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Psoriasis-Arthritis

Taltz, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis (Röntgenologische axiale Spondyloarthritis)
Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Juvenile Psoriasis-Arthritis (JPsA)
Taltz, alleine oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung der aktiven JPsA bei Patienten ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)
Taltz, alleine oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung der aktiven EAA bei Patienten ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der hierfür angezeigten Erkrankungen Erfahrung hat.

Dosierung

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen
Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion in Woche 0, gefolgt von 80 mg in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12; die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 80 mg alle 4 Wochen (Q4W).

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (6 Jahre und älter)
Es liegen keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern unter 6 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1). Die verfügbaren Daten lassen keine Aussage zu Dosierungsempfehlungen für ein Körpergewicht unter 25 kg zu.

Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen mittels subkutaner Injektion ergibt sich aus den folgenden Gewichtsklassen:

Siehe Tabelle oben

Kindern und Jugendlichen mit einer verordneten Dosis von 80 mg kann Taltz direkt per Fertigspritze verabreicht werden.

Falls die 40 mg Fertigspritze nicht verfügbar ist, müssen Dosen mit weniger als 80 mg durch medizinisches Fachpersonal zubereitet werden. Für Anweisungen zur Zubereitung von Ixekizumab-Dosen mit 40 mg, siehe Abschnitt 6.6.

Taltz wird für Kinder mit einem Körpergewicht unter 25 kg nicht empfohlen. Das Körpergewicht des Kindes muss dokumentiert und regelmäßig vor der Dosierung überprüft werden.

Psoriasis-Arthritis
Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion in Woche 0, gefolgt von 80 mg alle vier Wochen. Für Patienten mit Psoriasis-Arthritis mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wird das gleiche Dosierungsschema wie für Plaque-Psoriasis empfohlen.

Axiale Spondyloarthritis (röntgenologisch und nicht-röntgenologisch)
Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion in Woche 0, gefolgt von 80 mg alle vier Wochen (siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen).

Juvenile idiopathische Arthritis (6 Jahre und älter)

Juvenile Psoriasis-Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis
Es liegen keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern unter 6 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1). Die verfügbaren Daten lassen keine Aussage zu Dosierungsempfehlungen für ein Körpergewicht unter 25 kg zu.

Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen mittels subkutaner Injektion ergibt sich aus den folgenden Gewichtsklassen:

Siehe Tabelle unten

Kindern und Jugendlichen mit einer verordneten Dosis von 80 mg kann Taltz direkt per Fertigspritze verabreicht werden.

Falls die 40 mg Fertigspritze nicht verfügbar ist, müssen Dosen unter 80 mg durch medizinisches Fachpersonal zubereitet werden. Für Anweisungen zur Zubereitung von Taltz 40 mg siehe Abschnitt 6.6.

Körpergewicht – Kinder und Jugendliche	Empfohlene Initialdosis (Woche 0)	Empfohlene Erhaltungsdosis alle 4 Wochen (Q4W)
über 50 kg	160 mg (zwei 80 mg Injektionen)	80 mg
25 bis 50 kg	80 mg	40 mg

Körpergewicht – Kinder und Jugendliche	Empfohlene Initialdosis (Woche 0)	Empfohlene Erhaltungsdosis alle 4 Wochen (Q4W)
über 50 kg	160 mg (zwei 80 mg Injektionen)	80 mg
25 bis 50 kg	80 mg	40 mg

Taltz wird für Kinder mit einem Körpergewicht unter 25 kg nicht empfohlen. Das Körpergewicht des Kindes muss dokumentiert und regelmäßig vor der Dosierung überprüft werden.

In allen Indikationen (Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen, Psoriasis-Arthritis, axiale Spondyloarthritis, juvenile idiopathische Arthritis einschließlich juvenile Psoriasis-Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis) sollte bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen nicht auf die Behandlung angesprochen haben, ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
Es liegen nur eingeschränkte Informationen für Personen ab 75 Jahre vor.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion
Taltz wurde in diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Es können daher keine Dosisempfehlungen abgegeben werden.

Kinder und Jugendliche
Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen und juvenile idiopathische Arthritis (juvenile Psoriasis-Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis) (Körpergewicht < 25 kg und Alter < 6 Jahre)
Es gibt keinen relevanten Nutzen von Taltz bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 25 kg und einem Alter von unter 6 Jahren zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und juveniler idiopathischer Arthritis einschließlich juveniler Psoriasis-Arthritis oder Enthesitis-assoziierter Arthritis.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Taltz wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Injektionsstellen sollten abgewechselt werden. Wenn möglich, sollten Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden. Die Lösung (Spritze) darf nicht geschüttelt werden.

Nach einer entsprechenden Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten Taltz selbst injizieren, wenn ein Arzt dies als angebracht empfindet. Der Arzt sollte jedoch angemessene Nachkontrollen der Patienten sicherstellen. Umfassende Informationen zur Anwendung sind in der Gebrauchsinformation und Bedienungsanleitung enthalten.

Falls die 40 mg Fertigspritze nicht verfügbar ist, sollen Dosen unter 80 mg, welche eine Zubereitung der Einzeldosis benötigen, nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Anweisungen zur Herstellung solcher Zubereitungen vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Die Behandlung mit Taltz führt zu einer erhöhten Infektionsrate, wie etwa Infektionen der oberen Atemwege, orale Candidose, Konjunktivitis und Tinea-Infektionen (siehe Abschnitt 4.8).

Taltz sollte mit Vorsicht bei Patienten mit klinisch relevanten chronischen Infektionen oder einer Vorgeschichte mit wiederkehrenden Infektionen angewendet werden. Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Falls sich eine Infektion entwickelt, sollte der Patient sorgfältig überwacht werden. Die Behandlung mit Taltz ist zu unterbrechen, falls der Patient auf eine Standardtherapie nicht anspricht oder falls die Infektion schwerwiegend wird. Taltz sollte nicht erneut verabreicht werden, bis die Infektion ausgeheilt ist.

Taltz darf Patienten mit aktiver Tuberkulose (TB) nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit latenter TB sollte vor Behandlungsbeginn mit Taltz eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Überempfindlichkeit

Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich einiger Fälle von Anaphylaxie, Angioödemen, Urtikaria und, in seltenen Fällen, späte (10 – 14 Tage nach der Injektion) schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich ausgedehnter Urtikaria, Dyspnoe und hoher Antikörpertiter, berichtet. Falls eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, soll die Verabreichung von Taltz sofort unterbrochen und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Entzündliche Darmerkrankung (einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

Es wurden Fälle einer Neuerkrankung oder einer Exazerbation von entzündlichen Darmerkrankungen mit Ixekizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Ixekizumab wird für Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung oder eine Exazerbation einer bereits existierenden entzündlichen Darmerkrankung entwickelt, soll Ixekizumab abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Impfungen

Taltz sollte nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen angewendet werden. Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Lebendimpfstoffe vor. Zum Ansprechen auf inaktivierte Impfstoffe stehen unzureichende Daten zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 40 mg Dosis und pro 80 mg Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Polysorbate
Dieses Arzneimittel enthält 0,15 mg Polysorbat 80 pro 40 mg Fertigspritze entsprechend 0,30 mg/ml. Dieses Arzneimittel enthält 0,3 mg Polysorbat 80 pro 80 mg Fertigspritze entsprechend 0,30 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit von Taltz in Kombination mit anderen Immunmodulatoren oder mit einer Phototherapie wurde in Studien zur Plaque-Psoriasis nicht untersucht.

In populationspharmakokinetischen Analysen wurde die Clearance von Ixekizumab nicht durch die gleichzeitige Verabreichung von oralen Corticosteroiden, NSAR, Sulfasalazin oder Methotrexat beeinflusst.

Cytochrom-P450-Substrate

Ergebnisse einer Wechselwirkungsstudie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis haben gezeigt, dass die 12-wöchige, gleichzeitige Gabe von Ixekizumab und Wirkstoffen, die über CYP3A4 (z. B. Midazolam), CYP2C9 (z. B. Warfarin), CYP2C19 (z. B. Omeprazol), CYP1A2 (z. B. Koffein) oder CYP2D6 (z. B. Dextromethorphan) verstoffwechselt werden, keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik dieser Wirkstoffe hat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens 10 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen nur eingeschränkte Daten zur Anwendung von Ixekizumab bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen in Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Taltz während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ixekizumab in die Muttermilch übergeht oder nach oraler Aufnahme systemisch resorbiert wird. Ixekizumab wurde jedoch in niedrigen Dosen in die Milch von Langschwanzmakaken ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob entweder das Stillen oder die Behandlung mit Taltz zu

unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Wirkung von Ixekizumab auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Taltz hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (15,5 %) und Infektionen der oberen Atemwege (16,4 %) (am häufigsten Nasopharyngitis).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Berichten seit Markteinführung (Tabelle 1) sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit angeordnet, beginnend mit den häufigsten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt. Zusätzlich basiert die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung auf den folgenden Häufigkeitsdefinitionen: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Insgesamt wurden 8 956 Patienten in verblindeten und offenen klinischen Studien zu Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, axialer Spondyloarthritis und anderen Autoimmunerkrankungen mit Taltz behandelt. Davon erhielten 6 385 Patienten Taltz für mindestens ein Jahr, was kumulativ einer Exposition von 19 833 Patientenjahren bei Erwachsenen und einer Exposition von 207 Patientenjahren bei 196 Kindern entspricht.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle
Die am häufigsten beobachteten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erytheme und Schmerzen. Diese Reaktionen waren überwiegend von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und führten nicht zum Absetzen von Taltz.
In den Studien zu Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen waren Reaktionen an der Injektionsstelle bei Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg häufiger als in der Gruppe mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % kombiniert für die Q2W- und Q4W-Gruppen). In den Studien zu Psoriasis-Arthritis waren die Reaktionen an der Injektionsstelle bei Personen mit einem Körpergewicht < 100 kg häufiger als in der Gruppe mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg (24 % vs. 13 % kombiniert für die Q2W- und Q4W-Gruppen). In den Studien zu axialer Spondyloarthritis waren die Reaktionen an der Injektionsstelle bei Personen mit einem Körpergewicht < 100 kg ähnlich der Gruppe mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg (14 % vs. 9 % kombiniert für die Q2W- und Q4W-Gruppen). Die erhöhte Häufigkeit für Reaktionen an der Injektionsstelle in den kombinierten Q2W- und Q4W-Gruppen führte weder bei den Studien zu Plaque-Psoriasis, noch bei denen zu Psoriasis-Arthritis oder axialer Spondyloarthritis zu einem Anstieg der Abbrüche.

Die oben beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf die ursprüngliche Formulierung von Taltz. In einer einfach verblindeten, randomisierten Cross-Over-Studie an 45 gesunden Probanden, in der die ursprüngliche Formulierung mit der weiterentwickelten, citratfreien Formulierung verglichen wurde, wurden während der Injektion bzw. 10 Min. nach der Injektion statistisch signifikant niedrigere Visuelle Analogskala (VAS)-Schmerzwerte mit der citratfreien Formulierung erreicht (Unterschied im *LS Mean VAS Score* –21,69 bzw. –4,47).

Infektionen
In den placebokontrollierten Abschnitten der Phase-III-Studien bei Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen wurden bei 27,2 % der für bis zu 12 Wochen mit Taltz behandelten Patienten Infektionen berichtet, verglichen mit 22,9 % der Patienten unter Placebo.

Die Mehrzahl dieser Infektionen waren nicht schwerwiegend, sondern von leichtem bis moderatem Schweregrad und machten meist kein Absetzen der Behandlung erforderlich. Schwerwiegende Infektionen traten bei 13 (0,6 %) der mit Taltz behandelten Patienten und bei 3 (0,4 %) der mit Placebo behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). Über die gesamte Behandlungsdauer wurden Infektionen bei 52,8 % der mit Taltz behandelten Patienten (46,9 pro 100 Patientenjahre) berichtet. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 1,6 % der mit Taltz behandelten Patienten (1,5 pro 100 Patientenjahre) berichtet.

Die Infektionsraten, die in den klinischen Studien bei Plaque-Psoriasis, axialer Spondyloarthritis und Psoriasis-Arthritis beobachtet wurden, waren vergleichbar, mit Ausnahme der Nebenwirkungen Influenza und Konjunktivitis, die häufig bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis auftraten.

Laboruntersuchung auf Neutropenie und Thrombozytopenie
In den Plaque-Psoriasis-Studien entwickelten 9 % der mit Taltz behandelten Patienten eine Neutropenie. In den meisten Fällen lag die Neutrophilenzahl im Blut bei ≥ 1 000 Zellen/mm³. Ein solcher Grad der Neutropenie kann weiterbestehen, fluktuieren oder vorübergehend sein. 0,1 % der Patienten mit Taltz entwickelten eine Neutrophilenzahl von < 1 000 Zellen/mm³. Im Allgemeinen erforderte die Neutropenie kein Absetzen von Taltz. 3 % der mit Taltz behandelten Patienten mit einem normalen Ausgangswert der Thrombozytenzahl zeigten eine Verminderung dieser Zahl auf < 150 000 Zellen/mm³ bis ≥ 75 000 Zellen/mm³. Die Thrombozyto-

Tabelle 1. Liste der Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Berichten seit Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege
	Häufig	Tinea-Infektion, Herpes simplex (mukokutan)
	Gelegentlich	Influenza, Rhinitis, orale Candidose, Konjunktivitis, Phlegmone
	Selten	Ösophageale Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Angioödem
	Selten	Anaphylaxie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Oropharyngeale Schmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
	Gelegentlich	Entzündliche Darmerkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Urtikaria, Ausschlag, Ekzem, Dyshidrotisches Ekzem
	Selten	Exfoliative Dermatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle[a]

[a] *Siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

penie kann weiterbestehen, fluktuieren oder vorübergehend sein.

In klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis, axialen Spondyloarthritis und zur Psoriasis-Arthritis war die Häufigkeit von Neutropenie und Thrombozytopenie vergleichbar.

Immunogenität
Ungefähr 9 – 17 % der mit dem empfohlenen Dosisschema von Taltz behandelten erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis entwickelten Antikörper gegen Ixekizumab. Bei der Mehrzahl dieser Patienten waren die Titer niedrig und in der bis zu 60 Wochen dauernden Therapie nicht mit einem verminderten klinischen Ansprechen verbunden. Allerdings zeigte ungefähr 1 % der mit Taltz behandelten Patienten nachweislich neutralisierende Antikörper zusammen mit niedrigen Arzneimittelkonzentrationen und reduziertem klinischen Ansprechen.

Ungefähr 11 % der Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die mit dem empfohlenen Dosisschema von Taltz bis zu 52 Wochen behandelt wurden, entwickelten Antikörper gegen Ixekizumab, von denen die meisten einen niedrigen Titer aufwiesen. Etwa 8 % der mit Taltz behandelten Patienten zeigten neutralisierende Antikörper. Es wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von neutralisierenden Antikörpern und der Wirkstoffkonzentration oder der Wirksamkeit beobachtet.

Bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis, die entsprechend dem empfohlenen Dosierungsschema bis zu 12 Wochen mit Taltz behandelt wurden, entwickelten 21 Patienten (18 %) Antikörper gegen das Arzneimittel, von denen etwa die Hälfte einen niedrigen Titer hatten. Bei 5 Patienten (4 %) wurden neutralisierende Antikörper nachgewiesen, welche mit niedrigen Arzneimittelkonzentrationen assoziiert sind. Es gab keinen Zusammenhang hinsichtlich des klinischen Ansprechens oder unerwünschter Ereignisse.

Bei Patienten mit röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die bis zu 16 Wochen mit Taltz im empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden, entwickelten 5,2 % Antikörper gegen das Arzneimittel. Die Mehrheit hatte einen niedrigen Titer und 1,5 % (3 Patienten) hatten neutralisierende Antikörper (NAb). Bei diesen 3 Patienten wiesen NAb-positive Proben niedrige Ixekizumab-Konzentrationen auf und keiner dieser Patienten erreichte ein ASAS40-Ansprechen. Bei den Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die bis zu 52 Wochen mit Taltz im empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden, entwickelten 8,9 % Antikörper gegen das Arzneimittel. Alle wiesen einen niedrigen Titer auf und kein Patient hatte neutralisierende Antikörper. Es wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Antikörpern gegen das Arzneimittel und der Konzentration, Wirksamkeit oder Verträglichkeit des Arzneimittels beobachtet.

Bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (juvenile Psoriasis-Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis), die bis zu 104 Wochen mit Ixekizumab im empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden, entwickelten 18 Patienten (22,8 %) Antikörper gegen das Arzneimittel, von denen alle einen niedrigen bis moderaten Titer aufwiesen. Es wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Antikörpern gegen das Arzneimittel und der Konzentration, Wirksamkeit oder Verträglichkeit des Arzneimittels beobachtet.

Es konnte über alle Indikationen hinweg kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Immunogenität und behandlungsbedingten Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt ist das beobachtete Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis, die alle 4 Wochen mit Taltz behandelt wurden, übereinstimmend mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen, mit Ausnahme der Häufigkeit des Auftretens von Konjunktivitis, Influenza und Urticaria, die bei Kindern und Jugendlichen häufig waren. Obwohl entzündliche Darmerkrankungen nur gelegentlich auftraten, war die Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen erhöht. In einer klinischen Studie an Kindern und Jugendlichen entwickelte sich während der 12-wöchigen, placebokontrollierten Phase bei 0,9 % der Patienten in der Taltz-Gruppe und bei 0 % der Patienten in der Placebogruppe eine Morbus-Crohn-Erkrankung. Insgesamt trat über die gesamte Dauer (kombiniert placebokontrollierte Phase und Erhaltungs-Phase) der pädiatrischen Studie bei 4 mit Taltz behandelten Studienteilnehmende (2,0 %) eine Morbus-Crohn-Erkrankung auf.

Bei Kindern und Jugendlichen, die in der offenen klinischen Studie zur juvenilen idiopathischen Arthritis (juvenile Psoriasis-Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis) mit der empfohlenen Dosis von Ixekizumab mittels subkutaner Injektion behandelt wurden, entsprachen die unerwünschten Arzneimittelwirkungen dem bekannten Sicherheitsprofil von Ixekizumab im integrierten Sicherheitsdatensatz für die pädiatrische Indikation der Plaque-Psoriasis sowie der erwachsenen Indikationen der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und der axialen Spondyloarthritis mit Ausnahme der Häufigkeiten für Influenza (häufig), Rhinitis (häufig) und Konjunktivitis (häufig).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 180 mg subkutan ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. In den klinischen Studien wurde von Überdosierungen von bis zu 240 mg subkutan als Einzelgabe ohne schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet.

Im Falle einer Überdosierung wird zu einer Überwachung des Patienten auf Zeichen oder Symptome von unerwünschten Wirkungen sowie zur sofortigen Einleitung einer geeigneten symptomatischen Behandlung geraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC13

Wirkmechanismus

Ixekizumab ist ein monoklonaler IgG 4-Antikörper, der mit hoher Affinität (< 3 pM) und Spezifität an Interleukin 17A (sowohl IL-17A als auch IL-17 A/F) bindet. Erhöhte IL-17A-Konzentrationen wurden aufgrund einer Stimulierung der Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten mit der Pathogenese von Psoriasis in Verbindung gebracht. Erhöhte IL-17A-Konzentrationen stehen auch mit der Pathogenese von Psoriasis-Arthritis und axialer Spondyloarthritis durch das Fördern von Entzündungen, die zu erosiven Knochenschäden und pathologischer Knochenneubildung führen, in Verbindung. Die Neutralisierung von IL-17A durch Ixekizumab hemmt diese Prozesse. Ixekizumab bindet nicht an die Liganden IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E oder IL-17F.

Assays zur Bestimmung der In-vitro-Bindung bestätigten, dass Ixekizumab nicht an die humanen Fcγ-Rezeptoren I, IIa und IIIa oder an den Komplementfaktor C1q bindet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ixekizumab moduliert die biologischen Reaktionen, die durch IL-17A ausgelöst oder reguliert werden. Basierend auf den Psoriasis-Hautbiopsie-Daten aus einer Phase-I-Studie kam es zu einem dosisabhängigen Trend in Richtung einer verminderten Epidermisstärke, einer verminderten Anzahl an proliferierenden Keratinozyten, T-Zellen und dendritischen Zellen sowie auch einer Reduktion der lokalen Entzündungsmarker ab Studienbeginn bis zu Tag 43. Folglich reduziert die Behandlung mit Ixekizumab die in den Läsionen bei Plaque-Psoriasis vorliegenden Erytheme, Verhärtungen und Schuppungen.

Es wurde gezeigt, dass Ixekizumab die Spiegel von C-reaktivem Protein, einem Entzündungsmarker, innerhalb der ersten Behandlungswoche senkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studien bei erwachsenen Patienten (N = 3 866) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht, die für eine Phototherapie oder systemische Therapie infrage kamen (UNCOVER-1, UNCOVER-2 und UNCOVER-3). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab wurde auch im Vergleich

zu Etanercept untersucht (UNCOVER-2 und UNCOVER-3). Patienten, die für Ixekizumab randomisiert wurden und in Woche 12 ein sPGA-Ansprechen (static Physicians Global Assessment) von 0 oder 1 hatten, wurden erneut für Placebo oder Ixekizumab für weitere 48 Wochen (UNCOVER-1 und UNCOVER-2) randomisiert. Auf Placebo, Etanercept oder Ixekizumab randomisierte Patienten, die kein sPGA-Ansprechen von 0 oder 1 hatten, erhielten Ixekizumab bis zu 48 Wochen. Zusätzlich wurde die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit in allen drei Studien für bis zu 5 Jahre bei Patienten untersucht, die über die gesamte Studienzeit teilgenommen haben.

64 % der Patienten hatten zuvor eine systemische Therapie (biologisch, konventionell systemisch oder Psoralen plus UV-A (PUVA)), 43,5 % eine Phototherapie, 49,3 % eine konventionelle systemische Therapie und 26,4 % eine biologische Therapie erhalten. 14,9 % hatten mindestens eine Anti-TNF-alpha-Therapie und 8,7 % eine anti-IL-12/IL-23-Therapie erhalten. 23,4 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Psoriasis-Arthritis in der Vorgeschichte.

In allen drei Studien waren die kombinierten primären Endpunkte der Anteil der Patienten, die im Vergleich zu Placebo in Woche 12 ein PASI-75-Ansprechen (*Psoriasis Area and Severity Index*) und einen sPGA von „0“ (“erscheinungsfrei”) oder „1“ (“fast erscheinungsfrei”) erreichten. Der mediane Baseline-PASI-Score lag zwischen 17,4 und 18,3; 48,3 % bis 51,2 % der Patienten hatten einen Baseline-sPGA-Score von „schwer“ oder „sehr schwer“, und der mittlere Baseline-Score in der *Pruritus Numeric Rating Scale* (*Itch NRS*) lag zwischen 6,3 und 7,1.

Klinisches Ansprechen nach 12 Wochen

In UNCOVER-1 wurden 1 296 Patienten im Verhältnis 1:1:1 für 12 Wochen auf Placebo oder Ixekizumab (80 mg alle zwei oder vier Wochen [Q2W oder Q4W] nach einer Initialdosis von 160 mg) randomisiert.

Siehe Tabelle 2

In UNCOVER-2 wurden 1 224 Patienten im Verhältnis 1:2:2:2 für 12 Wochen entweder auf Placebo oder Ixekizumab (80 mg alle zwei oder vier Wochen [Q2W oder Q4W] nach einer Initialdosis von 160 mg) oder auf Etanercept 50 mg zweimal wöchentlich randomisiert.

Siehe Tabelle 3

In UNCOVER-3 wurden 1 346 Patienten im Verhältnis 1:2:2:2 für 12 Wochen entweder auf Placebo oder Ixekizumab (80 mg alle zwei oder vier Wochen [Q2W oder Q4W] nach einer Initialdosis von 160 mg) oder auf Etanercept 50 mg zweimal wöchentlich randomisiert.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

Tabelle 2. Wirksamkeitsergebnisse aus UNCOVER-1 in Woche 12

Endpunkte	Anzahl der Patienten (%)			Unterschied zu Placebo bei Ansprechrate (95 % CI)	
	Placebo (N = 431)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 432)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 433)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA „0“ (erscheinungsfrei) oder „1“ (fast erscheinungsfrei)	14 (3,2)	330 (76,4)[a]	354 (81,8)[a]	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA „0“ (erscheinungsfrei)	0	149 (34,5)[a]	160 (37,0)[a]	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6)[a]	386 (89,1)[a]	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6)[a]	307 (70,9)[a]	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6)[a]	153 (35,3)[a]	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Itch NRS Verminderung ≥ 4[b]	58 (15,5)	305 (80,5)[a]	336 (85,9)[a]	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Abkürzungen: N = Anzahl Patienten in der Intent-to-treat-Population
Anmerkung: Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet
[a] *p < 0,001 im Vergleich zu Placebo*
[b] *Patienten mit Itch NRS ≥ 4 bei Baseline: Placebo N = 374, Ixekizumab 80 mg Q4W N = 379, Ixekizumab 80 mg Q2W N = 391*

Tabelle 3. Wirksamkeitsergebnisse aus UNCOVER-2 in Woche 12

Endpunkte	Anzahl der Patienten (%)				Unterschied zu Placebo bei Ansprechrate (95 % CI)	
	Placebo (N = 168)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 347)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg zweimal wöchentlich (N = 358)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA „0“ (erscheinungsfrei) oder „1“ (fast erscheinungsfrei)	4 (2,4)	253 (72,9)[a,b]	292 (83,2)[a,b]	129 (36,0)[a]	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA „0“ (erscheinungsfrei)	1 (0,6)	112 (32,3)[a,b]	147 (41,9)[a,b]	21 (5,9)[c]	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5)[a,b]	315 (89,7)[a,b]	149 (41,6)[a]	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7)[a,b]	248 (70,7)[a,b]	67 (18,7)[a]	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8)[a,b]	142 (40,5)[a,b]	19 (5,3)[c]	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Itch NRS Verminderung ≥ 4[d]	19 (14,1)	225 (76,8)[a,b]	258 (85,1)[a,b]	177 (57,8)[a]	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Abkürzungen: N = Anzahl Patienten in der Intent-to-treat-Population
Anmerkung: Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet
[a] *p < 0,001 im Vergleich zu Placebo;* [b] *p < 0,001 im Vergleich zu Etanercept;*
[c] *p < 0,01 im Vergleich zu Placebo*
[d] *Patienten mit Itch NRS ≥ 4 zu Studienbeginn: Placebo N = 135, Ixekizumab 80 mg Q4W N = 293, Ixekizumab 80 mg Q2W N = 303, Etanercept N = 306*

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse aus UNCOVER-3 in Woche 12

Endpunkte	Anzahl der Patienten (%)				Unterschied zu Placebo bei Ansprechrate (95 % CI)	
	Placebo (N = 193)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 386)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg zweimal wöchentlich (N = 382)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA „0“ (erscheinungsfrei) oder „1“ (fast erscheinungsfrei)	13 (6,7)	291 (75,4)[a,b]	310 (80,5)[a,b]	159 (41,6)[a]	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA „0“ (erscheinungsfrei)	0	139 (36,0)[a,b]	155 (40,3)[a,b]	33 (8,6)[a]	36,0 (31,2; 40,8)	40,3 (35,4; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2)[a,b]	336 (87,3)[a,b]	204 (53,4)[a]	76,9 (71,8; 82,1)	80,0 (75,1; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3)[a,b]	262 (68,1)[a,b]	98 (25,7)[a]	62,2 (56,8; 67,5)	64,9 (59,7; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0)[a,b]	145 (37,7)[a,b]	28 (7,3)[a]	35 (30,2; 39,7)	37,7 (32,8; 42,5)
Itch NRS Verminderung ≥ 4 [c]	33 (20,9)	250 (79,9)[a,b]	264 (82,5)[a,b]	200 (64,1)[a]	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

Abkürzungen: N = Anzahl Patienten in der Intent-to-treat-Population
Anmerkung: Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet
[a] *p < 0,001 im Vergleich zu Placebo*
[b] *p < 0,001 im Vergleich zu Etanercept*
[c] *Patienten mit Itch NRS ≥ 4 zu Studienbeginn: Placebo N = 158, Ixekizumab 80 mg Q4W N = 313, Ixekizumab 80 mg Q2W N = 320, Etanercept N = 312*

Ixekizumab zeigte ein rasches Einsetzen der Wirksamkeit mit einer mehr als 50%igen Reduktion des mittleren PASI in Woche 2 (Abbildung 1). Der Prozentsatz der Patienten, die PASI 75 erreichten, war bereits in Woche 1 unter Ixekizumab signifikant höher als unter Placebo und unter Etanercept. Ungefähr 25 % der Patienten, die mit Ixekizumab behandelt wurden, erreichten in Woche 2 einen PASI-Score < 5, mehr als 55 % erreichten einen PASI-Score < 5 bis zur Woche 4 mit einem Anstieg auf 85 % bis zur Woche 12 (im Vergleich zu 3 %, 14 % und 50 % unter Etanercept). Signifikante Verbesserungen beim Schweregrad des Juckreizes wurden bei mit Ixekizumab behandelten Patienten in Woche 1 beobachtet.

Siehe Abbildung 1

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab wurde unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Gewicht, PASI-Schweregrad bei Studienbeginn, Ort der Plaques, gleichzeitig bestehender Psoriasis-Arthritis und vorhergehender Behandlung mit einem Biologikum gezeigt. Ixekizumab war wirksam bei Patienten ohne Vorbehandlung mit systemischer Therapie oder Biologika, bei Patienten mit vorhergehender Biologika-/Anti-TNF-Therapie sowie bei Patienten mit Therapieversagen unter Biologika/Anti-TNF-Therapien.

Bei Patienten, die in Woche 12 von UNCOVER-2 als sPGA (0 oder 1)-Non-Responder auf Etanercept eingestuft (N = 200) und nach einer vierwöchigen Auswaschphase auf Ixekizumab 80 mg Q4W umgestellt wurden, erreichten 73 % einen sPGA von 0 oder 1 und 83,5 % einen PASI 75 nach jeweils 12 Wochen Behandlung mit Ixekizumab.

In zwei klinischen Studien, die eine aktive Vergleichsmedikation umfassten (UNCOVER-2 und UNCOVER-3), betrug die Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowohl für Etanercept als auch für Ixekizumab 1,9 % und die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war mit Etanercept 1,2 % und mit Ixekizumab 2 %. Die Infektionsrate lag mit Etanercept bei 21,5 % und mit Ixekizumab bei 26 %; mit schwerwiegenden Infektionen von 0,4 % bei Etanercept und 0,5 % bei Ixekizumab.

Aufrechterhaltung des Ansprechens in Woche 60 und bis zu 5 Jahren

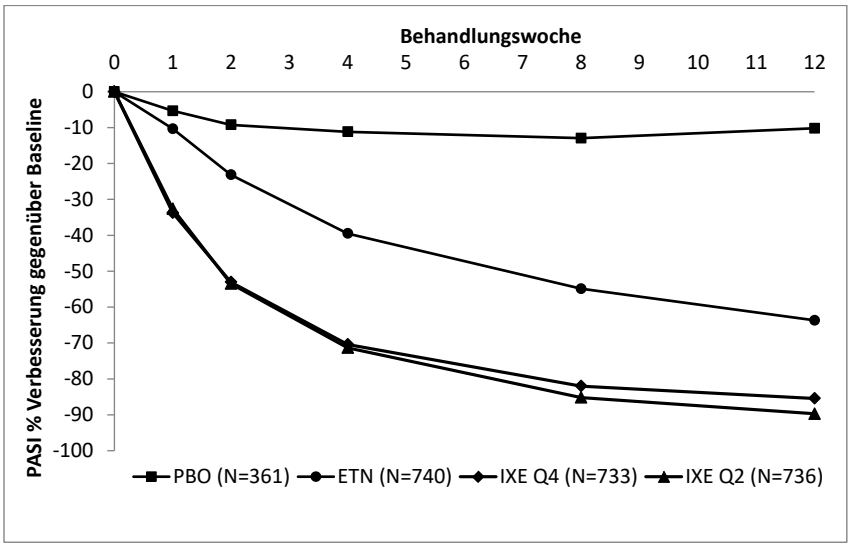
Patienten mit ursprünglicher Randomisierung für Ixekizumab, die in Woche 12 Responder waren (d. h. sPGA Wert von 0 oder 1) wurden in UNCOVER-1 und UNCOVER-2 für weitere 48 Wochen erneut für eine Behandlung mit Placebo oder Ixekizumab (80 mg alle vier oder zwölf Wochen [Q4W oder Q12W]) randomisiert.

Bei Patienten mit einem sPGA-Ansprechen von 0 oder 1 in Woche 12, die für ein Absetzen der Behandlung re-randomisiert wurden (d. h. auf Placebo), betrug die mediane Zeit bis zu einem Rückfall (sPGA ≥ 3) in den kombinierten UNCOVER-1- und UNCOVER-2 Studien 164 Tage. Nach erneutem Therapiebeginn mit Ixekizumab 80 mg Q4W erreichten von diesen Patienten 71,5 % innerhalb von 12 Wochen wieder ein sPGA-Ansprechen von 0 oder 1.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

Ixekizumab war bei der Aufrechterhaltung des Therapieansprechens bei Patienten ohne Vorbehandlung mit systemischer Therapie oder Biologika, bei Patienten mit vorhergehender Biologika-/Anti-TNF-Thera-

Abbildung 1. PASI-Score, prozentuale Verbesserung bei jeder Nach-Baseline-Visite (mBOCF) in der *Intent-to-treat*-Population während der Induktionsphase – UNCOVER-2 und UNCOVER-3



pie sowie bei Patienten mit Therapieversagen unter Biologika/Anti-TNF-Therapien wirksam.

Signifikant stärkere Verbesserungen im Vergleich zu Placebo und Etanercept konnten in Woche 12 nach Studienbeginn bei Nagel-Psoriasis (gemessen anhand des *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI]), bei Kopfhaut-Psoriasis (gemessen anhand des *Psoriasis Scalp Severity Index* [PSSI]) und bei palmoplantarer Psoriasis (gemessen anhand des *Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [PPASI]) gezeigt werden. Diese Verbesserung konnten bei Patienten unter Behandlung mit Ixekizumab, die in Woche 12 ein sPGA-Ansprechen von 0 oder 1 hatten, bis Woche 60 aufrecht erhalten werden.

Von den 591 Patienten, die Ixekizumab Q2W während der Induktionsphase und anschließend Q4W als Erhaltungstherapie in den Studien UNCOVER-1, UNCOVER-2 und UNCOVER-3 erhalten hatten, vollendeten 427 Patienten 5 Jahre der Ixekizumab-Behandlung. Davon erforderten 101 Patienten eine Dosis-Eskalation. Von den Patienten, die die Untersuchung in Woche 264 vollendet haben (N = 427), zeigte sich bei 295 Patienten (69 %) ein sPGA (0 oder 1), bei 289 Patienten (68 %) ein PASI-90- und bei 205 Patienten (48 %) ein PASI-100-Ansprechen in Woche 264. Der DLQI wurde nach der Induktionsphase in UNCOVER-1 und UNCOVER-2 erfasst, und bei 113 Patienten (66 %) zeigte sich ein DLQI- Ansprechen (0 oder 1).

Lebensqualität / Von Patienten beschriebene Ergebnisse

In allen Studien war Ixekizumab in Woche 12 mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden. Bewertet wurde dies anhand der mittleren Reduktion gegenüber den Ausgangswerten im *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (Ixekizumab 80 mg Q2W von −10,2 bis −11,1, Ixekizumab 80 mg Q4W von −9,4 bis −10,7, Etanercept von −7,7 bis −8,0 und Placebo von −1,0 bis −2,0). Ein signifikant höherer Prozentsatz der mit Ixekizumab behandelten Patienten erreichte einen DLQI von 0 oder 1. In allen Studien erreichte ein signifikant größerer Prozentsatz der mit Ixekizumab behandelten Patienten eine Reduktion im *Itch NRS* von ≥ 4 Punkten in Woche 12 (84,6 % für Ixekizumab Q2W, 79,2 % für Ixekizumab Q4W und 16,5 % für Placebo). Dieser Nutzen wurde im Zeitverlauf bei den mit Ixekizumab behandelten Patienten, die in Woche 12 ein sPGA-Ansprechen von 0 oder 1 hatten, bis zu Woche 60 aufrechterhalten. Es gab keinen Hinweis auf eine Verschlechterung einer Depression bei einer Behandlung mit Ixekizumab bis zu 60 Wochen bei Bewertung anhand des *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report*.

Post-Marketing, direkte Vergleichsstudien

IXORA-S: In einer doppelblinden Studie war Ixekizumab im Hinblick auf den primären Endpunkt PASI-90-Ansprechen in Woche 12 (Tabelle 6) Ustekinumab überlegen. Im PASI-75-Ansprechen zeigte sich die Überlegenheit bereits ab Woche 2 ($p < 0{,}001$) und im PASI 90- und PASI-100-Ansprechen ab Woche 4 ($p < 0{,}001$). Die Überlegenheit von Ixekizumab versus Ustekinumab wurde ebenfalls in den nach Gewicht stratifizierten Subgruppen gezeigt.

Siehe Tabelle 6

IXORA-R: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab wurden auch in einer 24-wöchigen randomisierten doppelblinden Parallelgruppen-Studie untersucht, in der Ixekizumab mit Guselkumab verglichen wurde. Hierbei zeigte sich eine überlegene Wirksamkeit von Ixekizumab bereits ab Woche 4 im Erreichen vollständig erscheinungsfreier Haut sowie im Erreichen des primären Endpunktes (PASI 100 in Woche 12) und eine Nicht-Unterlegenheit im PASI-100-Ansprechen in Woche 24 (Tabelle 7).

Siehe Tabelle 7 und Abbildung 2 auf Seite 8

Tabelle 5. Aufrechterhaltung des Ansprechens und der Wirksamkeit in Woche 60 (Studien UNCOVER-1 und UNCOVER-2)

Endpunkte	Anzahl der Patienten (%)				Unterschied zu Placebo bei Ansprechrate (95 % CI)	
	80 mg Q4W (Induktion) / Placebo (Erhaltung) (N = 191)	80 mg Q2W (Induktion) / Placebo (Erhaltung) (N = 211)	80 mg Q4W (Induktion) / 80 mg Q4W (Erhaltung) (N = 195)	80 mg Q2W (Induktion) / 80 mg Q4W (Erhaltung) (N = 221)	80 mg Q4W (Induktion) / 80 mg Q4W (Erhaltung)	80 mg Q2W (Induktion) / 80 mg Q4W (Erhaltung)
Aufrechterhalten eines sPGA „0“ (erscheinungsfrei) oder „1“ (fast erscheinungsfrei)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7)[a]	173 (78,3)[a]	62,4 (55,1; 69,8)	70,7 (64,2; 77,2)
sPGA „0“ (erscheinungsfrei) aufrechterhalten oder erreicht	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2)[a]	130 (58,8)[a]	47,7 (40,4; 54,9)	56,0 (49,1; 62,8)
PASI 75 aufrechterhalten oder erreicht	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4)[a]	184 (83,3)[a]	66,5 (59,3; 73,7)	74,3 (68,0; 80,5)
PASI 90 aufrechterhalten oder erreicht	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7)[a]	169 (76,5)[a]	62,0 (54,7; 69,2)	71,7 (65,4; 78,0)
PASI 100 aufrechterhalten oder erreicht	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7)[a]	127 (57,5)[a]	48,2 (40,9; 55,4)	54,6 (47,7; 61,5)

Abkürzungen: N = Anzahl Patienten in der Analysenpopulation
Anmerkung: Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet
[a] *$p < 0{,}001$ im Vergleich zu Placebo*

Tabelle 6. PASI-Ansprechraten aus der Vergleichsstudie Ixekizumab versus Ustekinumab

	Woche 12		Woche 24		Woche 52	
	Ixekizumab*	Ustekinumab**	Ixekizumab*	Ustekinumab**	Ixekizumab*	Ustekinumab**
Patienten (n)	136	166	136	166	136	166
PASI 75, n (%)	120 (88,2 %)	114 (68,7 %)	124 (91,2 %)	136 (81,9 %)	120 (88,2 %)	126 (75,9 %)
PASI 90, n (%)	99 (72,8 %)[§]	70 (42,2 %)	113 (83,1 %)	98 (59,0 %)	104 (76,5 %)	98 (59,0 %)
PASI 100, n (%)	49 (36,0 %)	24 (14,5 %)	67 (49,3 %)	39 (23,5 %)	71 (52,2 %)	59 (35,5 %)

* *Ixekizumab 160 mg als Initialdosis verabreicht, gefolgt von 80 mg in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12, und anschließend 80 mg Q4W*
** *Gewichtsbasierte Dosierung: Patienten, die mit Ustekinumab behandelt wurden, erhielten 45 mg oder 90 mg in Woche 0 und 4, anschließend alle 12 Wochen bis Woche 52 (dosiert nach Gewicht gemäß zugelassener Dosierung)*
[§] *$p < 0{,}001$ versus Ustekinumab (p-Wert nur für den primären Endpunkt)*

Tabelle 7. Wirksamkeitsansprechen aus Vergleichsstudien zu Ixekizumab versus Guselkumab, Inten-to-Treat Population[a]

Endpunkte	Zeitpunkte	Guselkumab (N = 507) Ansprechen, n (%)	Ixekizumab (N = 520) Ansprechen, n (%)	Unterschied (IXE – GUS), % (CI)	p-Wert
Primärer Endpunkt					
PASI 100	Woche 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	< 0,001
Wichtige sekundäre Endpunkte					
PASI 75	Woche 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	< 0,001
PASI 90	Woche 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	< 0,001
PASI 100	Woche 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	< 0,001
PASI 90	Woche 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	< 0,001
sPGA (0)	Woche 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	< 0,001
PASI 50	Woche 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	< 0,001
PASI 100	Woche 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	< 0,001
PASI 100	Woche 24	265 (52,3)	260 (50,0)	–2,3 (–8,4; 3,8)	0,414

Abkürzungen: CI = confidence interval (Konfidenzintervall); GUS = Guselkumab; IXE = Ixekizumab; N = Anzahl an Patienten in der Analysenpopulation; n = Anzahl an Patienten in der spezifischen Kategorie; PASI = psoriasis area and severity index; sPGA = static Physician Global Assessment;
[a] *Endpunkte wurden in dieser Reihenfolge ausgewertet*

Wirksamkeit bei genitaler Psoriasis

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (IXORA-Q) wurde an 149 erwachsenen Patienten (24 % Frauen) mit einer mittelschweren bis schweren genitalen Psoriasis (sPGA des Genitalbereichs von ≥ 3) durchgeführt. Die Patienten hatten eine Hautbeteiligung von mindestens 1 % BSA ([*Body Surface Area*] 60,4 % hatten eine Hautbeteiligung von ≥ 10 % BSA) und haben auf mindestens eine vorangegangene topische Therapie zur Behandlung der genitalen Psoriasis nicht angesprochen oder diese nicht vertragen. Die Patienten hatten zumindest eine mittelschwere Plaque-Psoriasis (definiert als sPGA-score ≥ 3 und waren geeignet für eine Phototherapie und/oder systemische Therapie) über mindestens 6 Monate.

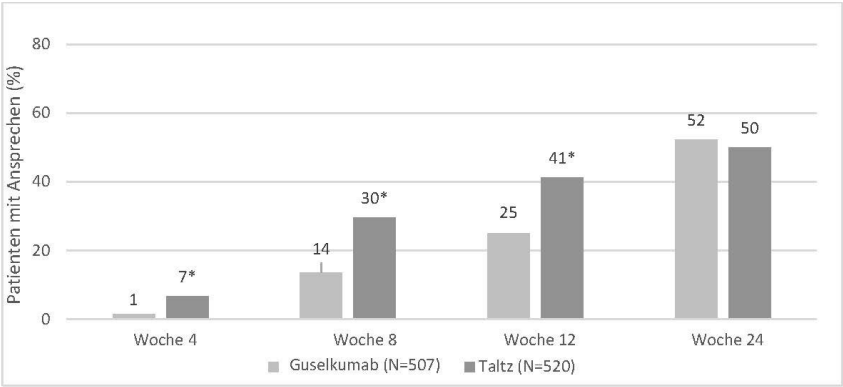
Studienteilnehmende, die auf Ixekizumab randomisiert wurden, erhielten eine Initialdosis von 160 mg, gefolgt von 80 mg alle 2 Wochen für eine Dauer von 12 Wochen. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten, die einen sPGA im Genitalbereich von „0“ (erscheinungsfrei) oder „1“ (fast erscheinungsfrei) (sPGA-G 0/1) erreichten. In Woche 12 erreichten, unabhängig von der Hautbeteiligung zu Studienbeginn, signifikant mehr Studienteilnehmende unter Ixekizumab einen sPGA-G 0/1 und einen sPGA 0/1 als Studienteilnehmende unter Placebo (Hautbeteiligung zu Studienbeginn von 1 % bis < 10 % BSA bzw. ≥ 10 % BSA: sPGA-G von „0” oder „1”: Ixekizumab 71 % bzw. 75 %; Placebo: 0 % bzw. 13 %). Auf Basis von Patientenangaben (PRO, *patient reported outcome*) erreichte ein signifikant größerer Anteil an Patienten, die mit Ixekizumab behandelt wurden, eine Verringerung der Schwere der Auswirkungen der Psoriasis im Genitalbereich: Schmerzen, Jucken, Auswirkungen auf die sexuelle Aktivität und im DLQI (*Dermatology Quality of Life Index*).

Siehe Tabelle 8

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Studie (IXORA-

Abbildung 2: PASI 100 in Woche 4, 8, 12 und 24; NRI



* p < 0,001 versus Guselkumab in Woche 4, 8 und 12
NRI = Non-Responder Imputation

Tabelle 8. Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Erwachsenen mit genitaler Psoriasis in der Studie IXORA-Q; NRI[a]

Endpunkte	Ixekizumab	Placebo	Unterschied zu Placebo (95 % CI)
Anzahl der randomisierten Patienten (N)	**N = 75**	**N = 74**	
sPGA-G „0“ oder „1“	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA „0“ oder „1“	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1[b]	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N mit GPSS *Itch NRS Score* ≥ 3 zu Studienbeginn	**N = 62**	**N = 60**	
GPSS *Genital Itch* (≥ 3 Punkte Verbesserung)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N mit SFQ Item 2 Score ≥ 2 zu Studienbeginn	**N = 37**	**N = 42**	
SFQ-item 2 Score, „0“ (nie eingeschränkt) oder „1“ (selten eingeschränkt)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

[a] *Abkürzungen: NRI = Non-Responder Imputation; sPGA = static Physician Global Assessment; sPGA-G = static Physician Global Assessment des Genitalbereichs; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire; DLQI = Dermatology Quality of Life Index,* [b] *Ein DLQI Score von 0,1 gibt an, dass der Hautzustand keine Auswirkungen auf das Leben des Patienten hat. sPGA von „0“ oder „1“ ist äquivalent zu “erscheinungsfrei” oder “fast erscheinungsfrei”; NRS = Numeric Rating Scale; SE = Standard Error*

Peds) schloss 201 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren ein, die eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis hatten (definiert als ein sPGA-Ansprechen ≥ 3, betroffene Körperoberfläche von ≥ 10 % und einem PASI-Ansprechen ≥ 12) und für eine Phototherapie oder systemische Therapie infrage kamen oder inadäquat mit topischer Therapie behandelt waren. Die Patienten wurden randomisiert auf Placebo (n = 56), Etanercept (n = 30) oder Ixekizumab (n = 115) mit einer Dosierung entsprechend ihres Gewichts:

< 25 kg: 40 mg in Woche 0 gefolgt von 20 mg Q4W (n = 4)
25 kg bis 50 kg: 80 mg in Woche 0 gefolgt von 40 mg Q4W (n = 50)
> 50 kg: 160 mg in Woche 0 gefolgt von 80 mg Q4W (n = 147)

Patienten, die auf Etanercept randomisiert wurden (Patienten mit schwerer Psoriasis) erhielten eine wöchentliche Dosis von 0,8 mg/kg, höchstens 50 mg pro Dosis, von Woche 0 bis Woche 11.

Das klinische Ansprechen wurde nach 12 Wochen beurteilt, definiert als Anteil an Patienten, die den kombinierten primären Endpunkt eines sPGA-Ansprechens von „0“ (erscheinungsfrei) oder „1“ (fast erscheinungsfrei) mit mindestens 2 Punkten Verbesserung ab Therapiebeginn erzielten und dem Anteil an Patienten mit einer PASI-Reduktion von mindestens 75 % (PASI 75) bezogen auf den Ausgangswert.

Weitere ausgewertete Ergebnisse zu Woche 12 waren der Anteil an Patienten, die einen PASI 90, PASI 100 oder einen sPGA von „0“ erzielten, sowie eine Verbesserung im Schweregrad des Juckreizes gemessen anhand einer Reduktion von mindestens 4 Punkten auf einer numerischen 11-Punkte-Skala (*Itch Numeric Rating Scale*).

Die Patienten hatten einen medianen Baseline-PASI-Score von 17 mit einer Spanne von 12 – 49. Der Baseline-sPGA war „schwer“ oder „sehr schwer“ bei 49 % der Patienten. Von allen Patienten hatten 22 % eine vorherige Phototherapie und 32 % eine vorherige konventionelle systemische Therapie zur Behandlung ihrer Psoriasis erhalten. 25 % der Patienten (n = 43) waren jünger als 12 Jahre (14 % der Patienten [n = 24] waren 6 – 9 Jahre alt und 11 % der Patienten [n = 19] waren 10 – 11 Jahre alt); 75 % (n = 128) waren 12 Jahre oder älter.

Das klinische Ansprechen wird in Tabelle 9 gezeigt.

Siehe Tabelle 9 und Abbildung 3 auf Seite 10

Patienten im Ixekizumab-Behandlungsarm zeigten klinisch bedeutsam höhere CDLQI/DLQI (0; 1)-Ansprechraten in Woche 12 (NRI) im Vergleich zu Placebo. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war bereits ab Woche 4 erkennbar.

In Woche 12 kam es im Vergleich zu Placebo zu einem verbesserten Ansprechen bei Nagel-Psoriasis (gemessen anhand des *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI = 0: Ixekizumab 18 % (6/34); Placebo 0 % (0/12)]), bei Kopfhaut-Psoriasis (gemessen anhand des *Psoriasis Scalp Severity Index* [PSSI = 0: Ixekizumab 69 % (70/102); Placebo 16 % (8/50)]) sowie bei palmoplantarer Psoriasis (gemessen anhand des *Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [PPASI 75: Ixekizumab 53 % (9/17); Placebo 11 % (1/9)]).

Psoriasis-Arthritis
Ixekizumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bei 780 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke) untersucht. Die Patienten hatten im Mittel seit 5,33 Jahren die Diagnose Psoriasis-Arthritis (*Classification-Criteria-for-PsoriaticArthritis*[CASPAR-] -Kriterien) und 94 % hatten auch Läsionen einer Plaque-Psoriasis oder eine dokumentierte Vorgeschichte von Plaque-Psoriasis. 12,1 % der Patienten hatten eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Studienbeginn. Über 58,9 % bzw. 22,3 % der Patienten mit Psoriasis-Arthritis wiesen zu Studienbeginn eine Enthesitis bzw. Daktylitis auf. Der primäre Endpunkt beider Studien war das *American-College-of-Rheumatology* (ACR)-20-Ansprechen bei Woche 24, gefolgt von einer Langzeit-Verlängerungsphase von Woche 24 bis Woche 156 (3 Jahre).

In der Studie SPIRIT-P1 zu Psoriasis-Arthritis erhielten Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und ohne vorherige biologische Therapie randomisiert Placebo, Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen (aktiver Kontrollreferenzarm), Ixekizumab 80 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder Ixekizumab 80 mg alle 4 Wochen (Q4W). Beide Ixekizumab Behandlungen beinhalteten eine Initialdosis von 160 mg. 85,3 % der Patienten dieser Studie erhielten im Vorfeld eine Behandlung mit ≥ 1 konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (*conventional disease-modifying antirheumatic drug* – cDMARD). 53 % der Patienten erhielten begleitend MTX in einer mittleren wöchentlichen Dosis von 15,8 mg. 67 % dieser Patienten erhielten eine Dosis von ≥ 15 mg. Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen in Woche 16 erhielten eine *Rescue Therapy* (Modifikation der Begleitmedikation). Patienten unter Ixekizumab Q2W oder Q4W erhielten weiterhin Ixekizumab nach dem ursprünglich zugewiesenen Dosierungsschema. In Woche 16 oder 24 wurden Patienten mit Adalimumab oder Placebo in Abhängigkeit von

Tabelle 9. Wirksamkeitsergebnisse bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis, NRI

Endpunkte	Ixekizumab[a] (N = 115) n (%)	Placebo (N = 56) n (%)	Unterschied zu Placebo (95 % CI)	Etanercept[b] (N = 30) n (%)	Unterschied zu Etanercept (95 % CI)[b]
sPGA „0“ (erscheinungsfrei) oder „1“ (fast erscheinungsfrei)[c]					
Woche 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0)[f]	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
Woche 12[c]	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0)[f]	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA „0“ (erscheinungsfrei) [d]	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2)[f]	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75					
Woche 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8)[f]	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
Woche 12[c]	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4)[f]	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90[d]	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5)[f]	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100[d]	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6)[f]	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Itch NRS Verminderung (≥ 4 Punkte) [d, e]	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9)[f]	nicht ausgewertet	--

Abkürzungen: N = Anzahl Patienten in der Intent-to-treat-Population; NRI = Non-Responder Imputation

[a] *In Woche 0 erhielten die Patienten abhängig von der Gewichtskategorie 160 mg, 80 mg oder 40 mg Ixekizumab, gefolgt von 80 mg, 40 mg oder 20 mg alle 4 Wochen über die Dauer von 12 Wochen.*

[b] *Vergleiche mit Etanercept wurden für die Sub-Population von Patienten außerhalb der USA und Kanadas mit schwerer Psoriasis (n für Ixekizumab = 38) erstellt.*

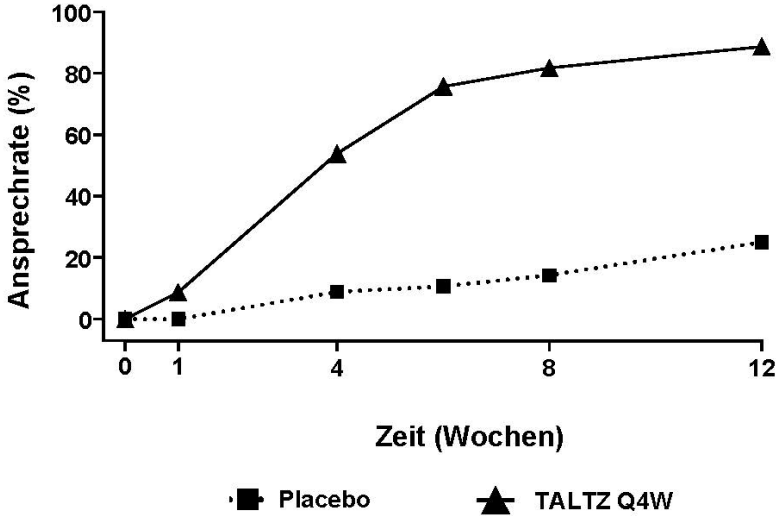
[c] *Kombinierte primäre Endpunkte.*

[d] *Ergebnisse in Woche 12.*

[e] *Itch NRS (≥ 4-Punkt-Verbesserung) bei Patienten mit einem Baseline-Juckreiz von ≥ 4 Punkten. Die Anzahl an ITT Patienten mit einem Baseline-Itch-NRS-Score ≥ 4 sind wie folgt: Ixekizumab, n = 83; Placebo, n = 40.*

[f] *p < 0,001*

Abbildung 3. Anteil an Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis mit einem PASI 75-Ansprechen bis Woche 12



ihrem klinischen Ansprechen erneut 1:1 auf Ixekizumab Q2W oder Q4W randomisiert. 243 Patienten beendeten die Verlängerungsphase der Studie mit Ixekizumab über 3 Jahre.

In der Studie SPIRIT-P2 zu Psoriasis-Arthritis wurden Patienten eingeschlossen, die im Vorfeld eine Anti-TNF-Therapie erhalten hatten, die aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder Intoleranz abgebrochen worden war (Anti-TNF-IR-Patienten). Die Patienten erhielten randomisiert Placebo, Ixekizumab 80 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder Ixekizumab 80 mg alle 4 Wochen (Q4W). Beide Ixekizumab Behandlungen beinhalteten eine Initialdosis von 160 mg. 56 % bzw. 35 % der Patienten hatten ein unzureichendes Ansprechen auf 1 TNF- bzw. 2 TNF-Inhibitoren. SPIRIT-P2 untersuchte 363 Patienten, von denen 41 % gleichzeitig eine mittlere Dosis von 16,1 mg MTX erhielten. 73,2 % dieser Patienten erhielten eine MTX-Dosis von ≥ 15 mg. Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen in Woche 16 erhielten eine *Rescue Therapy* (Modifikation der Begleitmedikation). Patienten unter Ixekizumab Q2W oder Q4W erhielten weiterhin Ixekizumab nach dem ursprünglich zugewiesenen Dosierungsschema. Basierend auf ihrem Ansprechen erhielten Placebo-Patienten 1:1 randomisiert Ixekizumab Q2W oder Q4W. 168 Patienten beendeten die Verlängerungsphase der Studie mit Ixekizumab über 3 Jahre.

Zeichen und Symptome

Die Behandlung mit Ixekizumab führte zu einer signifikanten Verminderung der Krankheitsaktivität im Vergleich zu Placebo in Woche 24 (siehe Tabelle 10).

Siehe Tabelle 10

Bei Patienten mit bereits vorhandener Daktylitis oder Enthesitis führte die Behandlung mit Ixekizumab Q4W zu einer Verbesserung in Woche 24 im Vergleich zu Placebo (Remission der Daktylitis bzw. Enthesitis: 78 % vs. 24 %; $p < 0{,}001$ bzw. 39 % vs. 21 %; $p < 0{,}01$).

In Woche 12 betrug bei Patienten mit einer Hautbeteiligung von ≥ 3 % BSA das

Tabelle 10. Wirksamkeitsergebnisse aus SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2 in Woche 24

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
Endpunkte					Unterschied zu Placebo (95 % CI)					Unterschied zu Placebo (95 % CI)	
	PBO (N = 106)	Ixekizumab Q4W (N = 107)	Ixekizumab Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W	PBO (N = 118)	Ixekizumab Q4W (N = 122)	Ixekizumab Q2W (N = 123)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W
ACR 20-Ansprechen, n (%)											
Woche 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6)[c]	31,9 (19,1, 44,8)[c]	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2)[c]	28,5 (17,1, 39,8)[c]
ACR 50-Ansprechen, n (%)											
Woche 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6)[c]	31,5 (19,7, 43,3)[c]	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5)[c]	28,3 (19,0, 37,5)[c]
ACR 70-Ansprechen, n (%)											
Woche 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8)[c]	28,3 (18,2, 38,5)[c]	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5)[c]	12,2 (6,4, 18,0)[c]
Minimale Krankheitsaktivität (*Minimal disease activity* – MDA), n (%)											
Woche 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8)[a]	25,7 (14,0, 37,4)[c]	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1)[c]	20,2 (12,0, 28,4)[c]
ACR 50 und PASI 100 bei Patienten mit einer Hautbeteiligung ≥ 3 % BSA bei Studienbeginn, n (%)											
Woche 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1)[c]	30,7 (18,4, 43,0)[b]	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7)[c]	14,7 (6,3, 23,1)[c]

Abkürzungen: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology 20 %/50 %/70 % Ansprechrate; ADA = Adalimumab; BSA = body surface area (Körperoberfläche); CI = confidence interval (Konfidenzintervall); Q4W = Ixekizumab 80 mg alle 4 Wochen; Q2W = Ixekizumab 80 mg alle 2 Wochen; N = Anzahl der Patienten in der Analysenpopulation; n = Anzahl der Patienten in der entsprechenden Kategorie; NRI = non-responder imputation; PASI 100 = psoriasis area and severity index 100 % Verbesserung; PBO = Placebo;
Hinweis: Patienten, die in Woche 16 eine Rescue Therapy erhielten oder fehlende Daten aufwiesen, wurden für Analysen in Woche 24 als Non-Responder gewertet.
Begleittherapie mit cDMARDs beinhalteten MTX, Leflunomid und Sulfasalazin.
[a] $p < 0{,}05$; [b] $p < 0{,}01$; [c] $p < 0{,}001$ im Vergleich zu Placebo

PASI 75-Ansprechen 67 % (94/141) für diejenigen mit dem Q4W Dosierungsschema und 9 % (12/134) für die Placebo-Patienten (p < 0,001). Der Anteil an Patienten, die ein PASI 75-, PASI 90- oder PASI 100-Ansprechen in Woche 24 erreichten, war größer für Ixekizumab Q4W im Vergleich zu Placebo (p < 0,001). Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zeigte das Ixekizumab Q2W Dosierungsschema eine signifikant höhere Ansprechrate für PASI 75, PASI 90 und PASI 100 im Vergleich zu Placebo (p < 0,001) und einen klinisch relevanten Vorteil gegenüber dem Q4W Dosierungsschema.

Die Ansprechraten auf Ixekizumab waren bereits in Woche 1 für ACR 20, in Woche 4 für ACR 50 und in Woche 8 für ACR 70 signifikant höher im Vergleich zu Placebo, und das hielt bis zur Woche 24 an; die Effekte hielten bei jenen Patienten, die in der Studie verblieben, 3 Jahre lang an.

Siehe Abbildung 4

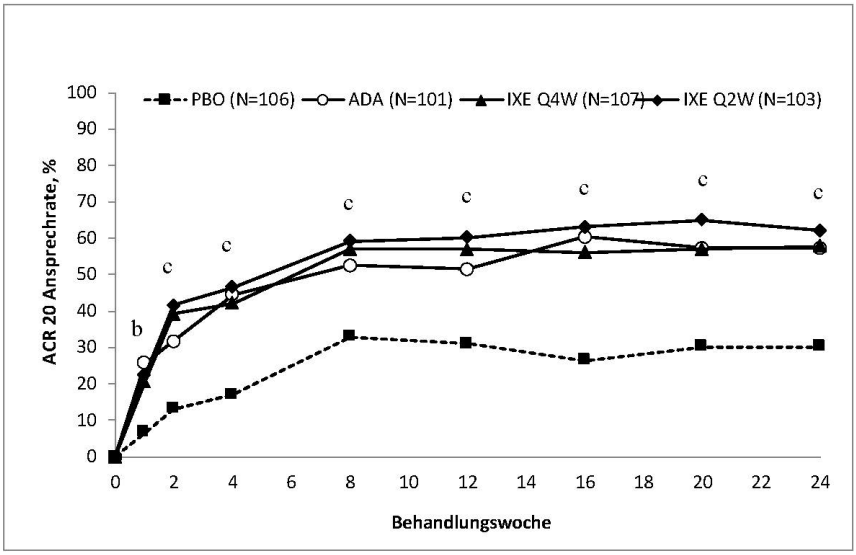
In SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2 konnten vergleichbare Ansprechraten für ACR 20/50/70 bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis beobachtet werden, unabhängig davon, ob eine gleichzeitige Behandlung mit cDMARDs, einschließlich MTX, stattfand oder nicht.

In SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2 konnten Verbesserungen aller ACR Kriterien gezeigt werden, inklusive der Schmerzbewertung der Patienten. In Woche 24 war die Patientenanzahl mit einem modifizierten *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC)-Ansprechen unter Ixekizumab signifikant größer als unter Placebo.

In SPIRIT-P1 konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit bis Woche 52 erhalten blieb, gemessen anhand ACR 20/50/70-Ansprechraten, MDA, Remission der Enthesitis und Daktylitis und PASI 75/90/100-Ansprechraten.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab konnte unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Krankheitsdauer, Gewicht, Hautbeteiligung, CRP und DAS28-CRP zu Studienbeginn, Begleittherapie mit Corticosteroiden und vorangegangener Biologika-Therapie gezeigt werden. Ixekizumab war wirksam bei Patienten, die Biologika-naiv waren, bereits mit Biologika behandelt worden waren und bei denen, die kein Ansprechen auf Biologika gezeigt hatten.

Abbildung 4. ACR 20-Ansprechen in SPIRIT-P1 im zeitlichen Verlauf bis Woche 24



Sowohl für Ixekizumab Q2W als auch für Ixekizumab Q4W: [b] p < 0,01 und [c] p < 0,001 im Vergleich zu Placebo.

In SPIRIT-P1 vollendeten 63 Patienten 3 Jahre Therapie mit Q4W Ixekizumab. Unter den 107 Patienten, die auf Ixekizumab Q4W randomisiert wurden (NRI-Analyse der ITT-Population), zeigten in Woche 156 54 Patienten (50 %) ein ACR20, 41 Patienten (38 %) ein ACR50, 29 Patienten (27 %) ein ACR70 und 36 Patienten (34 %) ein MDA-Ansprechen.

In SPIRIT-P2 vollendeten 70 Patienten 3 Jahre Therapie mit Q4W Ixekizumab. Unter den 122 Patienten, die auf Ixekizumab Q4W randomisiert wurden (NRI Analyse der ITT-Population), zeigten in Woche 156 56 Patienten (46 %) ein ACR20, 39 Patienten (32 %) ein ACR50, 24 Patienten (20 %) ein ACR70 und 33 Patienten (27 %) ein MDA Ansprechen.

Radiologisches Ansprechen

In SPIRIT-P1wurde die Hemmung der radiologischen Progression struktureller Schäden anhand der Veränderung des modifizierten total Sharp Score (mTSS) und seiner Komponenten, dem *Erosion Score* (ES) und dem *Joint Space Narrowing Score* (JSN) in Woche 24 und 52 beurteilt und im Vergleich zum Ausgangswert angegeben. Die Daten für Woche 24 sind in Tabelle 11 angegeben.

Siehe Tabelle 11

Eine Hemmung der radiologischen Progression struktureller Gelenkschäden durch Ixekizumab wurde in Woche 24 nachgewiesen (Tabelle 11). Der Anteil an Patienten ohne radiologische Progression (definiert als Veränderung des mTSS-Ausgangswertes von ≤ 0,5) bis Woche 24 betrug 94,8 % für Ixekizumab Q2W (p < 0,001), 89,0 % für Ixekizumab Q4W (p < 0,026), 95,8 % für Adalimumab (p < 0,001) verglichen mit 77,4 % für Placebo. In Woche 52 betrug die mittlere Änderung des mTSS von Baseline 0,27 für Placebo/Ixekizumab Q4W, 0,54 für Ixekizumab Q4W/Ixekizumab Q4W und 0,32 für Adalimumab/Ixekizumab Q4W. Der Anteil an Patienten ohne radiologische Progression bis Woche 52 betrug 90,9 % für Placebo/Ixekizumab Q4W, 85,6 % für Ixekizumab Q4W/Ixekizumab Q4W und 89,4 % für Adalimumab/Ixekizumab Q4W. Die Patienten zeigten keine strukturelle Progression seit Baseline (definiert als mTSS ≤ 0,5) in den folgenden Behandlungsarmen: Placebo/Ixekizumab Q4W 81,5 % (N = 22/27), Ixekizumab Q4W/Ixekizumab Q4W 73,6 %

Tabelle 11. Veränderung im modifizierten Total Sharp Score in SPIRIT-P1

					Unterschied zu Placebo (95 % CI)	
	PBO (N = 106)	Ixekizumab Q4W (N = 107)	Ixekizumab Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W
Ausgangswert zu Studienbeginn, Mittelwert (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Veränderung zum Ausgangswert in Woche 24, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	–0,33 (–0,57,–0,09)[b]	–0,42 (–0,66,–0,19)[c]

Abkürzungen: ADA = Adalimumab; CI = confidence interval (Konfidenzintervall); Q4W = Ixekizumab 80 mg alle 4 Wochen; Q2W = Ixekizumab 80 mg alle 2 Wochen; LSM = least squares mean; N = Anzahl der Patienten in der Analysenpopulation; PBO = Placebo; SE = standard error (Standardfehler); SD = standard deviation (Standardabweichung).
[b] p < 0,01; [c] p < 0,001 im Vergleich zu Placebo.

(N = 53/72) und Adalimumab/Ixekizumab Q4W 88,2 % (N = 30/34).

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2 führte die Behandlung sowohl mit Ixekizumab Q2W (p < 0,001) als auch mit Ixekizumab Q4W (p < 0,001) in Woche 24 zu einer signifikant verbesserten körperlichen Funktionsfähigkeit im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand des *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI), und wurde in SPIRIT-P1 bis Woche 52 aufrechterhalten.

Patienten, die mit Ixekizumab behandelt wurden, berichteten Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mithilfe des *Physical Component Summary des Short Form-36 Health Survey* (SF-36 PCS) Score gemessen wurde (p < 0,001). Auch eine Verbesserung der Müdigkeit konnte im *Fatigue Severity NRS Score* (p < 0,001) gezeigt werden.

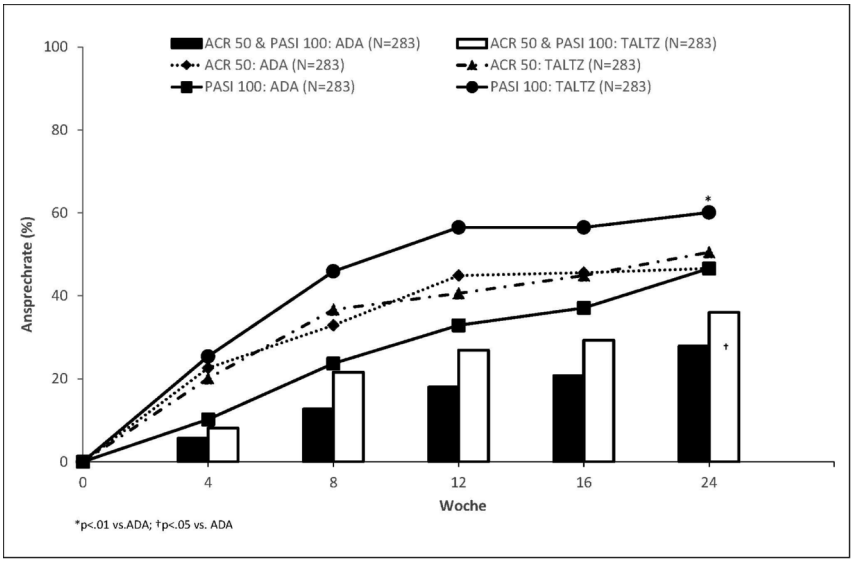
Post-Marketing Phase 4, direkte Vergleichsstudie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab wurde in der SPIRIT-H2H Studie, einer multizentrischen, randomisierten, offenen, Assessor verblindeten Parallelgruppenstudie mit Ixekizumab vs. Adalimumab untersucht. In dieser Studie wurden 566 Patienten mit aktiver PsA behandelt, die bisher keine biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) erhalten hatten. Die Patienten wurden zu Studienbeginn, basierend auf einer Begleittherapie mit cDMARD und dem Vorliegen von mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (PASI ≥ 12, BSA ≥ 10 und sPGA ≥ 3), stratifiziert.

Ixekizumab war Adalimumab im Hinblick auf das primäre Studienziel überlegen: gleichzeitiges Erreichen des ACR 50 und PASI 100 in Woche 24 (Ixekizumab 36 % vs. Adalimumab 27,9 %; p = 0,036; 95-%-Konfidenzintervall [0,5 %, 15,8 %]). Ixekizumab zeigte außerdem Nichtunterlegenheit (vorab definierte Spanne von –12 %) gegenüber Adalimumab für ACR 50 (ITT[*Intent-to-treat]*-Analyse: Ixekizumab 50,5 % vs. Adalimumab 46,6 %; 3,9 % Unterschied vs. Adalimumab; 95-%-Konfidenzintervall [–4,3 %; 12,1 %]; PPS(*Per-Protocol-Set*)-Analyse Ixekizumab: 52,3 %, Adalimumab: 53,1 %, Unterschied: –0,8 % [CI:–10,3 %; 8,7 %]) und Überlegenheit im Hinblick auf PASI 100 in Woche 24 (60,1 % mit Ixekizumab vs. 46,6 % mit Adalimumab; p = 0,001). Dies waren die wichtigsten sekundären Endpunkte in der Studie. In Woche 52 erreichte ein größerer Anteil an Patienten, die mit Ixekizumab versus ADA behandelt wurden, ein gleichzeitiges ACR50 und PASI 100 Ansprechen [39 % (111/283) versus 26 % (74/283)] sowie nur einen PASI 100 [64 % (182/283) versus 41 % (117/283)]. Die Behandlungen mit Ixekizumab und ADA führten zu vergleichbaren Ergebnissen für ACR50 [49,8 % (141/283 versus 49,8 % (14/283)]. Das Ansprechen auf Ixekizumab war in der Monotherapie und in Kombination mit Methotrexat konsistent.

Siehe Abbildung 5

Abbildung 5. Primärer Endpunkt (Gleichzeitiges Erreichen von ACR 50 & PASI 100) und wichtigste sekundäre Endpunkte (ACR 50; PASI 100) Ansprechraten Woche 0 – 24 [ITT-Population, NRI (*Non-Responder Imputation*)**]****



** *Ixekizumab: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: 160 mg in Woche 0, anschließend 80 mg alle 2 Wochen bis Woche 12 und danach alle 4 Wochen. Alle anderen Patienten: 160 mg in Woche 0, anschließend 80 mg alle 4 Wochen.*
Adalimumab (ADA): Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: 80 mg in Woche 0, anschließend 40 mg alle 2 Wochen ab Woche 1. Alle anderen Patienten: 40 mg in Woche 0, dann 40 mg alle 2 Wochen.
Das Signifikanzniveau ist nur für vordefinierte und auf Multiplizität getestete Endpunkte angegeben.

Axiale Spondyloarthritis

Ixekizumab wurde bei insgesamt 960 erwachsenen Patienten mit axialer Spondyloarthritis in drei randomisierten, placebokontrollierten Studien untersucht (zwei zur röntgenologischen und eine zur nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis).

Röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Ixekizumab wurde bei insgesamt 657 Patienten in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (COAST-V und COAST-W) bei erwachsenen Patienten untersucht, welche trotz einer Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) eine aktive Erkrankung gemäß des Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 und Wirbelsäulenschmerzen ≥ 4 gemäß einer numerischen Bewertungsskala hatten. In beiden Studien hatten die Patienten zu Studienbeginn im Mittel 17 Jahre (Median von 16 Jahren) Symptome. Bei Studienbeginn erhielten etwa 32 % der Patienten begleitend ein cDMARD.

COAST-V untersuchte 341 Biologika-naive Patienten, die entweder mit Ixekizumab 80 mg oder 160 mg in Woche 0, gefolgt von 80 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 4 Wochen (Q4W), mit Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen oder mit Placebo behandelt wurden. Die Patienten, die ein Placebo erhielten, wurden in Woche 16 erneut randomisiert, um Ixekizumab zu erhalten (160 mg Anfangsdosis, gefolgt von 80 mg Q2W oder Q4W). Die Patienten, die Adalimumab erhielten, wurden in Woche 16 erneut randomisiert, um Ixekizumab (80 mg Q2W oder Q4W) zu erhalten.

COAST-W untersuchte 316 Patienten, die bereits Erfahrungen mit 1 oder 2 TNF-Inhibitoren hatten (90 % zeigten ein unzureichendes Ansprechen und 10 % eine Unverträglichkeit gegenüber TNF-Inhibitoren). Alle Patienten wurden in Woche 0 mit Ixekizumab 80 oder 160 mg, gefolgt von 80 mg Q2W oder Q4W oder mit Placebo behandelt. Die Patienten, die Placebo erhielten, wurden in Woche 16 erneut randomisiert, um Ixekizumab zu erhalten (160 mg Anfangsdosis, gefolgt von 80 mg Q2W oder Q4W).

Der primäre Endpunkt in beiden Studien war der Anteil der Patienten, der in Woche 16 ein ASAS40-Ansprechen (*Assessment in Spondyloarthritis International Society 40*) erreichte.

Klinisches Ansprechen

In beiden Studien erreichten Patienten, die mit Ixekizumab 80 mg Q2W oder 80 mg Q4W behandelt wurden, in Woche 16 ein höheres ASAS40- und ASAS20-Ansprechen im Vergleich zu Placebo (Tabelle 12). Das Ansprechen der Patienten war unabhängig von der Begleittherapie. Bei COAST-W war das Ansprechen unabhängig von der Anzahl der zuvor eingesetzten TNF-Inhibitoren.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 13

In Woche 16 gab es Verbesserungen in den Hauptkriterien des ASAS40-Ansprechens (Wirbelsäulenschmerzen, BASFI, Patientengesamtbeurteilung, Steifheit) und anderen Parametern der Krankheitsaktivität, einschließlich CRP.

Siehe Abbildung 6 auf Seite 14

Ein ähnliches ASAS40-Ansprechen wurde bei den Patienten unabhängig von den CRP-Ausgangswerten, den ASDAS-Ausgangswerten und den Wirbelsäulen-MRT-Werten (SPARCC-Score) beobachtet. Das ASAS40-

Tabelle 12. Wirksamkeitsergebnisse in COAST-V und COAST-W in Woche 16

	COAST-V, Biologika-naiv				COAST-W, TNF-Inhibitor-vorbehandelt		
	Ixekizumab 80 mg Q4W[a] (N = 81)	**Placebo (N = 87)**	**Unterschied zu Placebo [g]**	**Adalimumab 40 mg Q2W (N = 90)**	**Ixekizumab 80 mg Q4W[c] (N = 114)**	**Placebo (N = 104)**	**Unterschied zu Placebo [g]**
ASAS20-Ansprechen[b], n (%), NRI	52 (64,2 %)	35 (40,2 %)	24,0 (9,3, 38,6) **	53 (58,9 %)	55 (48,2 %)	31 (29,8 %)	18,4 (5,7, 31,1) **
ASAS40-Ansprechen[b,c], n (%), NRI	39 (48,1 %)	16 (18,4 %)	29,8 (16,2, 43,3) ***	32 (35,6 %)	29 (25,4 %)	13 (12,5 %)	12,9 (2,7, 23,2) *
ASDAS							
Änderungen zum Ausgangswert	–1,4	–0,5	–1,0 (–1,3, –0,7) ***	–1,3***	–1,2	–0,1	–1,1 (–1,3, –0,8) ***
Ausgangswert	*3,7*	*3,9*		*3,7*	*4,2*	*4,1*	
BASDAI Score							
Änderungen zum Ausgangswert	–2,9	–1,4	–1,5 (–2,1, –0,9) ***	–2,5***	–2,2	–0,9	–1,2 (–1,8, –0,7) ***
Ausgangswert	*6,8 [i]*	*6,8 [i]*		*6,7 [i]*	*7,5*	*7,3*	
MRT Wirbelsäule SPARCC[d]							
Änderungen zum Ausgangswert	–11,0	–1,5	–9,5 (–12,6, –6,4) ***	–11,6***	–3,0	3,3	–6,3 (–10,0, –2,5) **
Ausgangswert	*14,5*	*15,8*		*20.0*	*8,3*	*6,4*	
BASDAI50[e] n (%), NRI	34 (42,0 %)	15 (17,2 %)	24,7 (11,4, 38,1) ***	29 (32,2 %)*	25 (21,9 %)[i]	10 (9,6 %)[i]	12,3 (2,8, 21,8)*
ASDAS < 2,1, n (%) (Niedrige Krankheitsaktivität), NRI	35 (43,2 %)[h]	11 (12,6 %)[h]	30,6 (17,7, 43,4) ***	34 (37,8 %)*** [h]	20 (17,5 %)	5 (4,8 %)	12,7 (4,6, 20,8) **
ASDAS < 1,3, n (%) (Inaktive Erkrankung), NRI	13 (16,0 %)	2 (2,3 %)	13,8 (5,2, 22,3) **	14 (15,6 %)**	4 (3,5 %)[i]	1 (1,0 %)[i]	2,5 (–1,3, 6,4)
ASAS HI[f] Änderungen zum Ausgangswert	–2,4	–1,3	–1,1 (–2,0, –0,3) *	–2,3*	–1,9	–0,9	–1,0 (–1,9, –0,1) *
Ausgangswert	*7,5*	*8,1*		*8,2*	*10,0*	*9,0*	
SF-36 PCS Änderungen zum Ausgangswert	7,7	3,6	4,1 (1,9, 6,2) ***	6,9**	6,6	1,4	5,2 (3,0, 7,4) ***
Ausgangswert	*34,0*	*32,0*		*33,5*	*27,5*	*30,6*	

Abkürzungen: N = Anzahl der Patienten in der Intent-to-Treat-Population; NRI = Non-responder Imputation; Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet.
ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Änderungen zum Ausgangswert = LSM (least square mean)-Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 16; MRT Wirbelsäure SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine (23 discovertebral unit scale)

[a] *In Woche 0 erhielten Patienten 80 mg oder 160 mg Ixekizumab.*
[b] *Ein ASAS20-Ansprechen ist definiert als eine ≥ 20 % Verbesserung und eine absolute Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 1 Einheit (Bereich 0 bis 10) in ≥ 3 von 4 Domänen (Patientengesamtbeurteilung, Wirbelsäulenschmerzen, Funktion und Entzündung), und keine Verschlechterung von ≥ 20 % und ≥ 1 Einheit (Bereich 0 bis 10) in der verbleibenden Domäne. Ein ASAS40-Ansprechen ist definiert als eine ≥ 40 % Verbesserung und eine absolute Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 2 Einheiten in ≥ 3 von 4 Domänen ohne Verschlechterung in der verbleibenden Domäne.*
[c] *Primärer Endpunkt.*
[d] *Die Zahlen der ITT-Patienten mit MRT-Daten zu Studienbeginn sind wie folgt: COAST-V: Ixekizumab, N = 81; PBO, N = 82; ADA, N = 85. COAST-W: Ixekizumab, N = 58; PBO, N = 51.*
[e] *Ein BASDAI50-Ansprechen ist definiert als eine Verbesserung von ≥ 50 % des BASDAI-Scores gegenüber dem Ausgangswert.*
[f] *ASAS HI: Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index (ASAS HI) über alle Domänen hinweg.*
[g] *Die berichteten Werte werden als Unterschied in % (95 % CI) für kategoriale Variablen und als Unterschied in LSM (95 % CI) für kontinuierliche Variablen angegeben.*
[h] *Post-Hoc-Analyse, nicht multiplizitätskorrigiert.*
[i] *vordefiniert, aber nicht multiplizitätsadjustiert.*
** p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 im Vergleich zu Placebo.*

Ansprechen wurde unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft, Krankheitsdauer, Ausgangswert des Körpergewichts, Ausgangswert des BASDAI-Scores und der vorherigen Biologika-Behandlung gezeigt.
In COAST-V und COAST-W wurde die Wirksamkeit bis zur Woche 52 aufrechterhalten, wie es durch die in Tabelle 12 dargestellten Endpunkte gezeigt wird, einschließlich der Ansprechraten von ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI und ASAS HI.

Gesundheitsbezogene Ergebnisse

Es zeigten sich bereits ab Woche 1 Verbesserungen bei Wirbelsäulenschmerzen gegenüber Placebo, und diese wurden bis Woche 16 aufrechterhalten [Ixekizumab vs. Placebo: COAST-V –3,2 vs. –1,7; COAST-W –2,4 vs. –1,0]; Ermüdung/Fatigue und Wirbelsäulenbeweglichkeit zeigten in Woche 16 Verbesserungen gegenüber Placebo. Die Verbesserungen von Wirbelsäulenschmerzen, Ermüdung/Fatigue und Wirbelsäulenbeweglichkeit blieben bis zu Woche 52 erhalten.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Ixekizumab wurde bei insgesamt 303 erwachsenen Patienten in einer 52-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (COAST-X), die seit mindestens 3 Monaten eine aktive axiale Spondyloarthritis hatten, untersucht. Die Patienten mussten objektive Entzündungszeichen haben, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Sakroiliitis in der Magnetresonanztomographie (MRT). Ebenso durfte keine definitive röntgenologisch nachweisbare strukturelle Schädigung der Iliosakralgelenke vorliegen. Die Patienten hatten trotz einer Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) eine aktive Erkrankung gemäß des *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 und Wirbelsäulenschmerzen ≥ 4 gemäß einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 (NRS). Die Patienten wurden entweder mit Ixekizumab 80 mg oder 160 mg in Woche 0, gefolgt von 80 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 80 mg alle 4 Wochen (Q4W) oder mit Placebo behandelt. Dosisanpassung und/oder Einleitung von Begleitmedikamenten (NSAR, cDMARDs, Corticosteroide, Analgetika) waren ab Woche 16 erlaubt.

Zu Studienbeginn hatten die Patienten im Durchschnitt 11 Jahre Symptome einer nicht-röntgenologischen axSpA. Etwa 39 % der Patienten erhielten begleitend ein cDMARD.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, der in Woche 16 ein ASAS40-Ansprechen (*Assessment in Spondyloarthritis International Society 40*) erreichte.

Klinisches Ansprechen

Mit Ixekizumab 80 mg Q4W erreichte ein größerer Anteil an Patienten ein ASAS40-Ansprechen im Vergleich zu Placebo in Woche 16 (Tabelle 13). Unabhängig von den Begleittherapien war das Ansprechen ähnlich.

Siehe Tabelle 13

In Woche 16 gab es klinisch signifikante Verbesserungen in den Hauptkriterien des ASAS40-Ansprechens (Wirbelsäulenschmerzen, BASFI, Patientengesamtbeurteilung, Steifheit und anderen Parametern der Krankheitsaktivität.

Siehe Abbildung 7 auf Seite 15

Die Wirksamkeit wurde bis zur Woche 52 aufrechterhalten, wie es durch die in Tabelle 13 dargestellten Endpunkte gezeigt wird.

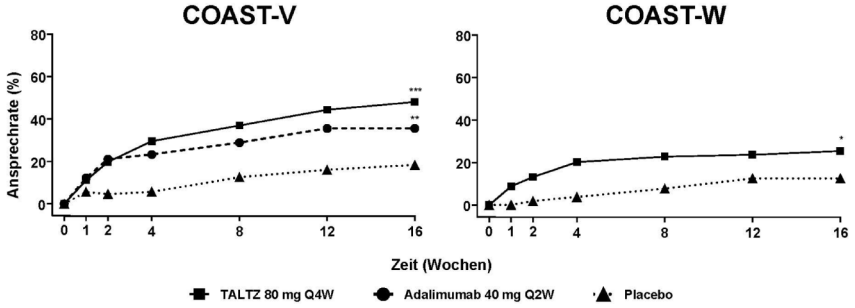
Gesundheitsbezogene Ergebnisse

Es zeigten sich bereits ab Woche 1 Verbesserungen bei Wirbelsäulenschmerzen gegenüber Placebo. Diese wurden über 16 Wochen aufrechterhalten [Ixekizumab vs Placebo: COAST-X: –2,4 vs –1,5]. Zusätzlich erreichten mehr Patienten mit Ixekizumab im Vergleich zu Placebo einen guten Gesundheitszustand (ASAS HI ≤ 5) in Woche 16 und Woche 52.

Langzeit-Ergebnisse bei axialer Spondyloarthritis

Es wurde den Patienten, die eine der drei pivotalen Studien COAST-V/W/X (52 Wochen) beendet hatten, angeboten, an der

Abbildung 6. Prozentsatz der Patienten mit ASAS40-Ansprechen in COAST-V and COAST-W bis Woche 16, NRI[a]



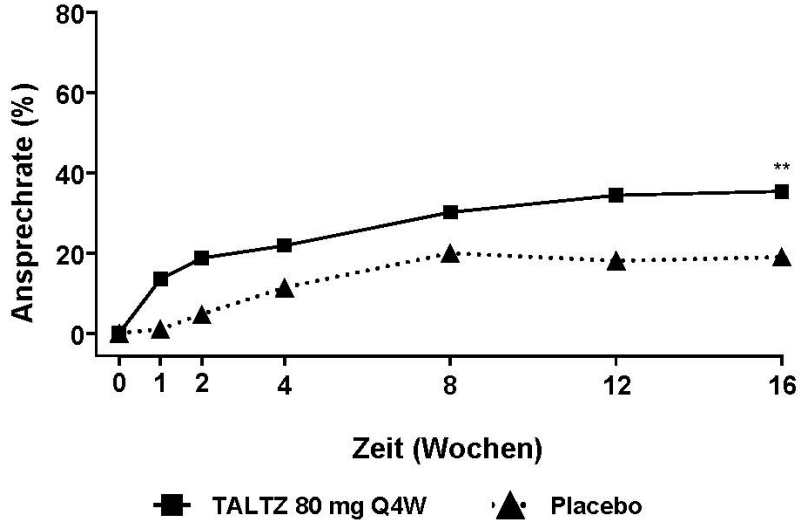
[a] Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gezählt.
** p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 im Vergleich zu Placebo.*

Tabelle 13. Wirksamkeitsergebnisse in COAST-X, NRI [a,b] in Woche 16

	Ixekizumab 80 mg Q4W[c] (N = 96)	Placebo (N = 105)	Unterschied zu Placebo[h]
ASAS20-Ansprechen[d], n (%), NRI	52 (54,2 %)	41 (39,0 %)	15,1 (1,5, 28,8)*
ASAS40-Ansprechen[d,e], n (%), NRI	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2, 28,5)**
ASDAS			
Änderungen zum Ausgangswert	–1,1	–0,6	–0,5 (–0,8, –0,3) ***
Ausgangswert	*3,8*	*3,8*	
BASDAI Score			
Änderungen zum Ausgangswert	–2,2	–1,5	–0,7 (–1,3, –0,1) *
Ausgangswert	*7,0*	*7,2*	
MRT Iliosakralgelenke SPARCC[f]			
Änderungen zum Ausgangswert	–3,4	–0,3	–3,1 (–4,6, –1,6) ***
Ausgangswert	*5,1*	*6,3*	
ASDAS < 2,1, n (%) (Niedrige Krankheitsaktivität), NRI[g]	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3, 26,3) **
SF-36 PCS			
Änderungen zum Ausgangswert	8,1	5,2	2,9 (0,6, 5,1) *
Ausgangswert	*33,5*	*32,6*	

[a] Abkürzungen: N = Anzahl der Patienten in der Intent-to-Treat-Population; NRI = Non-responder Imputation; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Änderungen zum Ausgangswert = LSM (least square mean)-Änderungen zum Ausgangswert in Woche 16; MRI SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint.
[b] Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet.
[c] In Woche 0 erhielten Patienten 80 mg oder 160 mg Ixekizumab.
[d] Ein ASAS20-Ansprechen ist definiert als eine ≥ 20 % Verbesserung und eine absolute Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 1 Einheit (Bereich 0 bis 10) in ≥ 3 von 4 Domänen (Patientengesamtbeurteilung, Wirbelsäulenschmerzen, Funktion und Entzündung), und keine Verschlechterung von ≥ 20 % und ≥ 1 Einheit (Bereich 0 bis 10) in der verbleibenden Domäne. Ein ASAS40-Ansprechen ist definiert als eine ≥ 40 % Verbesserung und eine absolute Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 2 Einheiten in ≥ 3 von 4 Domänen ohne Verschlechterung in der verbleibenden Domäne.
[e] Primärer Endpunkt in Woche 16.
[f] Die Zahlen der ITT-Patienten mit MRT-Daten zu Studienbeginn und in Woche 16 sind wie folgt: Ixekizumab, N = 85; PBO, N = 90.
[g] Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten in der ITT-Population mit ASDAS-Ausgangswert ≥ 2,1.
[h] Die berichteten Werte werden als Unterschied in % (95 % CI) für kategoriale Variablen und Unterschied in LSM (95 % CI) für kontinuierliche Variablen angegeben.
** p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 im Vergleich zu Placebo.*

Abbildung 7. Prozentsatz der Patienten mit ASAS40-Ansprechen in COAST-X bis Woche 16, NRI[a]



[a] *Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet.*
** *p < 0,01 im Vergleich zu Placebo.*

Langzeit-Verlängerungs- und randomisierten Absetzstudie teilzunehmen (COAST-Y, mit 350 Patienten auf Ixekizumab Q4W und 423 Patienten auf Q2W). Von den 157/773 (20,3 %) mit erreichter Remission (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* [ASDAS] < 1,3 zumindest einmal, und kein ASDAS score ≥ 2,1 in den Wochen 16 und 20) erhielten 155 Patienten Ixekizumab für bis zu 76 Wochen und wurden in Woche 24 der COAST-Y-Studie randomisiert (Placebo, N = 53; Ixekizumab Q4W, N = 48; und Ixekizumab Q2W, N = 54); von diesen schlossen 148 (95,5 %) den Besuch in Woche 64 ab (Placebo, N = 50; Ixekizumab Q4W, N = 47; Ixekizumab Q2W, N = 51). Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten in der randomisierten Absetzpopulation, die keinen Krankheitsschub während der Wochen 24 – 64 zeigten (kombiniert für die Q2W- und Q4W-Gruppen versus Placebo). Ein signifikant größerer Anteil an Patienten (NRI) in den kombinierten Ixekizumab-Gruppen (83,3 % (85/102); p < 0,001) und Ixekizumab Q4W (83,3 % (40/48), p = 0,003) zeigte keinen Krankheitsschub während der Wochen 24 – 64 verglichen mit denen, die von Ixekizumab auf Placebo umgestiegen sind (54,7 % (29/53)). Ixekizumab (in beiden kombinierten Gruppen bzw. in der Ixekizumab-Q4W-Gruppe) verzögerte die Zeit bis zu einem Krankheitsschub (Log-Rank Test p < 0,001 bzw. p < 0,01) im Vergleich zu Placebo signifikant.

Bei Patienten, die Ixekizumab Q4W kontinuierlich erhielten (N = 157), hielt das Ansprechen im ASAS40, ASDAS < 2,1 und BASDAI50 bis zur Woche 116 an.

Juvenile idiopathische Arthritis

Juvenile Psoriasis-Arthritis (JPsA) und Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)

Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Ixekizumab 16 Wochen nach Behandlungsbeginn zu bewerten, wurde eine multizentrische, offene Studie zur Wirksamkeit, Unbedenklichkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik (COSPIRIT-JIA) von subkutanem Ixekizumab mit einem Adalimumab-Referenzarm bei Kindern im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit JPsA oder EAA durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Studie war es, den Prozentsatz der Patienten zu bestimmen, die das JIA ACR 30 (30%-ige Verbesserung nach den Kriterien des *American College of Rheumatology*) Ansprechen in Woche 16 erreichten.

20 Patienten wurden zufällig Ixekizumab und 20 Patienten Adalimumab zugewiesen. Die Randomisierung wurde basierend auf der Kategorie der JIA (JPsA oder EAA) stratifiziert. Die verbleibenden Patienten, die bDMARD-naiv oder bDMARD-erfahren waren, wurden Ixekizumab zugewiesen. Für Patienten, die an der Studie teilnahmen, war es nicht erforderlich, ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf eine frühere Behandlung vorzuweisen.

In der Ixekizumab-Gruppe (N = 81) waren die Subtypen der JIA-Patienten beim Studieneintritt wie folgt: 33,3 % JPsA und 66,7 % EAA; mit 74,1 % (60/81) bDMARD-naiven Patienten und 33,3 % (27/81) cDMARD-naiven Patienten. Insgesamt erhielten 72,8 % der mit Ixekizumab behandelten Patienten während der *Open Label Treatmen*t (OLT)-Periode mindestens eine begleitende JIA-Therapie. Zu Studienbeginn wurde eine gleichzeitige Anwendung von Methotrexat bei 40,7 % der Patienten, von Sulfasalazin bei 4,9 %, von NSAR bei 49,4 % und von Glukokortikoiden bei 11,1 % der Patienten berichtet.

Patienten, die Ixekizumab zugewiesen wurden (N = 81) erhielten eine wie im Folgenden dargestellte Dosierung nach Gewicht:
10 bis < 25 kg: 40 mg in Woche 0 gefolgt von 20 mg Q4W (n = 6)
25 kg bis 50 kg: 80 mg in Woche 0 gefolgt von 40 mg Q4W (n = 20)
> 50 kg: 160 mg in Woche 0 gefolgt von 80 mg Q4W (n = 55)

Bei den randomisierten bDMARD-naiven Patienten lag die JIA ACR 30-Ansprechrate in Woche 16 bei 18/20 (90 %) in der Ixekizumab-Gruppe und bei 19/20 (95 %) in der Adalimumab-Gruppe. In der gesamten Ixekizumab-Population (n = 81) betrug die JIA ACR 30-Ansprechrate 54/60 (90 %) in der bDMARD-naiven Gruppe und 18/21 (85,7 %) in der bDMARD-erfahrenen Gruppe.

Die JIA ACR 30-Ansprechraten in Woche 16 waren auch bezüglich der Subtypen JPsA (24/27, 88,9 %) und EAA (48/54, 88,9 %) konsistent.

Zusätzlich wurde der Prozentsatz der Patienten bewertet, die die JIA ACR 30/50/70/90/100-Ansprechkriterien in Woche 16 erfüllten. Die Daten des klinischen Ansprechens sind in Abbildung 8 dargestellt.

Siehe Abbildung 8 auf Seite 16

Impfungen

In einer Studie an gesunden Probanden wurden für zwei inaktivierte Impfstoffe (Tetanus und Pneumokokken), die nach zwei Gaben von Ixekizumab (160 mg gefolgt von einer zweiten Dosis von 80 mg zwei Wochen später) verabreicht wurden, keine Sicherheitsbedenken festgestellt. Allerdings waren die Daten betreffend Impfungen nicht ausreichend, um auf eine adäquate Immunantwort auf diese Impfstoffe nach der Verabreichung von Ixekizumab schließen zu können.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ixekizumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Indikation Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis/axialer Spondyloarthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer subkutanen Einzeldosis von Ixekizumab über einen Dosisbereich von 5 bis 160 mg wurden bei Patienten mit Psoriasis innerhalb von 4 bis 7 Tagen mittlere maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Die mittlere (SD, Standardabweichung) maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Ixekizumab nach einer Initialdosis von 160 mg war 19,9 (8,15) µg/ml.

Nach der Initialdosis von 160 mg wurde mit dem 80 mg Q2W-Dosierungsschema in Woche 8 ein Steady-State erreicht. Die geschätzten mittleren (Standardabweichung) $C_{max,ss}$ und $C_{trough,ss}$ betragen 21,5 (9,16) µg/ml und 5,23 (3,19) µg/ml.

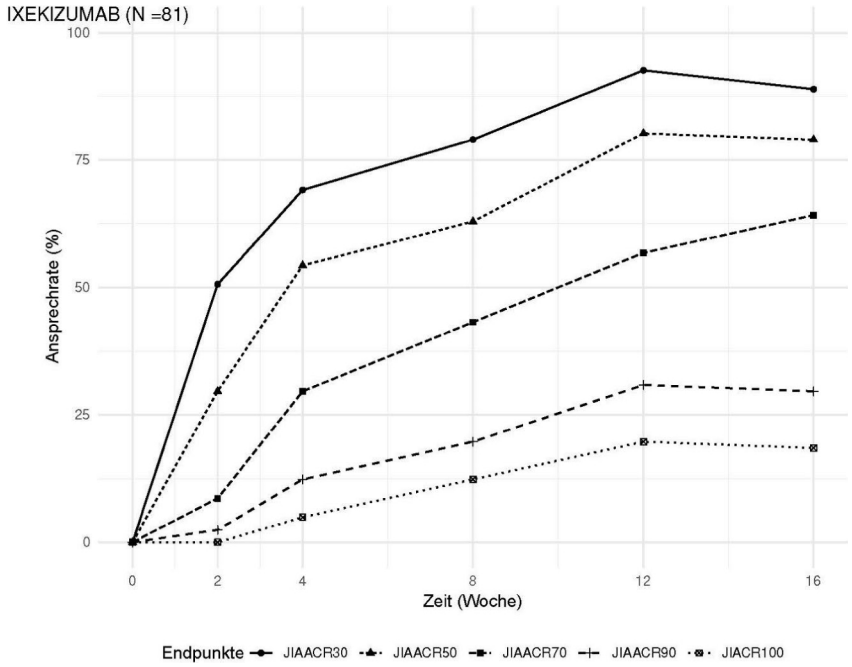
Nach dem Wechsel vom 80 mg Q2W-Dosierungsschema auf das 80 mg Q4W-Dosierungsschema in Woche 12 würde das Steady-State nach ungefähr 10 Wochen erreicht werden. Die mittleren (Standardabweichung) geschätzten $C_{max,ss}$ und $C_{trough,ss}$ betragen 14,6 (6,04) µg/ml und 1,87 (1,30) µg/ml.

Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von Ixekizumab nach subkutaner Verabreichung betrug in den Analysen 54 % bis 90 %.

Verteilung

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen betrug das mittlere Gesamt-

Abbildung 8. JIA ACR 30/50/70/90/100-Ansprechraten in der Ixekizumab-Gruppe über 16 Wochen – ITT-Population (NRI-Methode)



Abkürzungen: ACR 30/50/70/90/100 = 30 %/50 %/70 %/90 %/100 % improvement in American College of Rheumatology criteria (30 %/50 %/70 %/90 %/100%-ige Verbesserung nach den Kriterien des American College of Rheumatology); ITT = intent-to-treat (Absicht, zu behandeln); JIA = juvenile idiopathic arthritis (juvenile idiopathische Arthritis); N = Anzahl an Patienten in der Analysenpopulation; NRI = non responder imputation (Imputation der Nicht-Ansprechenden).

verteilungsvolumen im Steady-State 7,11 Liter.

Biotransformation

Ixekizumab ist ein monoklonaler Antikörper und es ist zu erwarten, dass es auf gleiche Art und Weise wie endogene Immunglobuline über die katabolen Stoffwechselwege zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

In der populationspharmakokinetischen Analyse betrug die mittlere Serumclearance 0,0161 Liter pro Stunde. Die Clearance ist unabhängig von der Dosis. Nach Schätzungen in der populationspharmakokinetischen Analyse beträgt die mittlere Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Plaque-Psoriasis 13 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei subkutaner Verbreichung über einen Dosisbereich von 5 bis 160 mg stieg die Exposition (Fläche unter der Kurve oder AUC *(Area Under the Curve)*) proportional.

Indikationsübergreifende pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ixekizumab waren bei Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, röntgenologischer axialer Spondyloarthritis und nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis ähnlich.

Ältere Patienten

Von den 4 204 Plaque-Psoriasis-Patienten, die in klinischen Studien Ixekizumab erhalten hatten, waren insgesamt 301 Personen 65 Jahre oder älter und 36 Patienten 75 Jahre oder älter. Von den 1 118 Psoriasis-Arthritis-Patienten, die in klinischen Studien Ixekizumab erhalten hatten, waren insgesamt 122 Patienten 65 Jahre oder älter und 6 Patienten 75 Jahre oder älter.
Beruhend auf populationspharmakokinetischen Analysen mit einer beschränkten Anzahl von älteren Patienten (n = 94 mit Alter ≥ 65 Jahre und n = 12 mit Alter ≥ 75 Jahre) war die Clearance bei älteren Patienten vergleichbar mit jenen unter 65 Jahren.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Es wurden keine spezifischen klinisch-pharmakologischen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer Nieren- und Leberfunktionseinschränkung auf die Pharmakokinetik von Ixekizumab durchgeführt. Es wird erwartet, dass die renale Elimination von intaktem Ixekizumab, einem monoklonalen IgG-Antikörper, gering und von geringer Bedeutung ist; in ähnlicher Weise werden monoklonale IgG-Antikörper hauptsächlich über den intrazellulären Katabolismus abgebaut, und es ist zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Clearance von Ixekizumab nicht beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit Psoriasis (im Alter von 6 bis < 18 Jahren) erhielten für 12 Wochen Ixekizumab im empfohlenen Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche. Patienten mit einem Gewicht von > 50 kg bzw. 25 bis 50 kg hatten in Woche 12 einen mittleren ± SD Steady-State-Talspiegel von 3,8 ± 2,2 µg/ml bzw. 3,9 ± 2,4 µg/ml.

Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis (im Alter von 6 bis unter 18 Jahren) erhielten für 16 Wochen Ixekizumab im empfohlenen pädiatrischen Dosierungsschema. Patienten mit einem Gewicht von > 50 kg bzw. 25 bis 50 kg hatten in Woche 16 einen mittleren ± SD Steady-State-Talspiegel von 3,9 ± 1,8 µg/ml bzw. 3,5 ± 1,3 µg/ml. Es lagen nur begrenzte PK-Daten für Patienten mit einem Gewicht von < 25 kg vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie und Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die subkutane Verabreichung von Ixekizumab an Langschwanzmakaken über einen Zeitraum von 39 Wochen in Dosen bis zu 50 mg/kg wöchentlich bedingte keine Organtoxizität oder unerwünschte Effekte auf die Immunfunktion (z. B. T-Zell-abhängige Antikörper-Reaktion und NK-Zellaktivität). Die wöchentliche subkutane Dosis von 50 mg/kg bei Affen entspricht ungefähr dem 19-fachen der 160 mg Initialdosis von Ixekizumab und führt bei den Affen zu einer mindestens 61-fach höheren Exposition (AUC) als die angenommene mittlere Steady-State-Exposition beim Menschen bei empfohlener Dosierung.

Es wurden keine nicht-klinischen Studien zur Untersuchung des karzinogenen oder mutagenen Potenzials von Ixekizumab durchgeführt.

Bei geschlechtsreifen Langschwanzmakaken, die über einen Zeitraum von 13 Wochen eine wöchentliche subkutane Dosis von 50 mg/kg Ixekizumab erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die Geschlechtsorgane, Menstruationszyklen oder Spermien beobachtet.

In Studien zur Entwicklungstoxizität konnte gezeigt werden, dass Ixekizumab plazentagängig ist und im Blut der Jungtiere bis zu einem Alter von 6 Monaten vorliegt. Bei Affen, die Ixekizumab verabreicht bekamen, zeigte sich bei deren Jungtieren im Vergleich zu den zeitgleich beobachteten Kontrollen eine höhere Inzidenz von postnataler Mortalität. Dies stand in erster Linie in Zusammenhang mit einer Frühgeburt oder mit einer Vernachlässigung der Jungtiere durch die Muttertiere. Dies sind häufige Beobachtungen in Studien mit nichtmenschlichen Primaten, und sie werden als klinisch nicht relevant erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Taltz kann ungekühlt bis zu 5 Tage bei einer Temperatur bis zu maximal 30 °C gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Taltz® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,5 ml Lösung in einer Klarglasspritze vom Typ I.
Es gibt eine Packungsgröße mit 1 Fertigspritze.

Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 ml Lösung in einer Klarglasspritze vom Typ I.
Es gibt Packungsgrößen mit 1, 2 oder 3 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Bedienungsanleitung der Fertigspritze, die der Packungsbeilage beigelegt ist, muss sorgfältig befolgt werden. Die Fertigspritze ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Taltz darf nicht verwendet werden, wenn Partikel sichtbar sind oder wenn die Lösung trübe und/oder deutlich braun ist.

Nach einem Einfrieren darf Taltz nicht mehr verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zubereitung von 40 mg Ixekizumab für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 25 – 50 kg

Falls die 40 mg Fertigspritze nicht verfügbar ist, müssen Dosen mit 40 mg Ixekizumab von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal zubereitet und verabreicht werden. Verwenden Sie nur Taltz 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze zur Herstellung der verordneten 40 mg Dosis für Kinder und Jugendliche.

1. Spritzen Sie den gesamten Inhalt der Fertigspritze in eine sterile, durchsichtige gläserne Durchstechflasche. Die Durchstechflasche NICHT schütteln oder schwenken.
2. Verwenden Sie eine 0,5 ml- oder 1 ml-Einwegspritze und eine sterile Nadel, um die verschriebene Dosis (0,5 ml für 40 mg) aus der Durchstechflasche aufzuziehen.
3. Wechseln Sie die Nadel und nutzen Sie eine sterile 27-Gauge-Nadel, um dem Patienten die Lösung zu injizieren. Entsorgen Sie das ungenutzte, in der Durchstechflasche verbleibende Ixekizumab.

Das zubereitete Ixekizumab muss innerhalb von 4 Stunden nach Punktion der sterilen Durchstechflasche bei Raumtemperatur injiziert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irland.

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/15/1085/004
EU/1/15/1085/005
EU/1/15/1085/006
EU/1/15/1085/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. April 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Taltz® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze:
1 Fertigspritze

Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze:
2 Fertigspritzen
3 Fertigspritzen

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2 – 4
D-61352 Bad Homburg
Tel. +49-(0) 6172 273 2222

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt